E 2159 L: 321199

ASOCIAȚIA MEDICALĂ ROMÂNĂ

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII ROMÂNE DE FARMACIE

COLEGIUL DE REDACȚIE

Redactor responsabil:	Prof. Dr. MATILDA ROSETTI COLȚOIU
Redactor responsabil adjunct:	Prof. Dr. SORIN LEUCUȚĂ
Secretari responsabili de redacție:	Conf.dr. ILEANA CHIRIȚĂ
	Șef lucrări D.LUPULEASA

MEMBRI

Conf.dr. AURELIA CRISTEA, Prof.dr. I.CIULEI, Prof.dr. M.COTRĂU (Iași), Prof.dr. ELENA CIUREA (Cluj Napoca), Farm.dr. C.IUGULESCU, Prof.dr. GH.MORAIT, Prof.dr. ADRIANA POPOVICI (Tg.Mureș), Prof.dr. H.POPESCU (Cluj Napoca), Prof.dr. GABRIEL RACZ (Tg.Mureș), Prof.dr. I.SIMITI (Cluj Napoca), Prof.dr. V.STĂNESCU

1—4

IANUARIE — DECEMBRIE 1991

FARMACIA

Volumul XXXIX

Nr.1—4

IANUARIE—DECEMBRIE

1991

REVISTĂ A SOCIETĂȚII ROMÂNE DE ȘTIINȚE FARMACEUTICE

Colegiul de redacție

Redactor responsabil:
Prof. Dr. Matilda Rosetti Colțoiu

Redactor responsabil adjunct:
Prof.Dr. Sorin Leucuță

Secretari responsabili de redacție:
Conf.dr. Ileana Chiriță
Șef lucrări D.Lupuleasa

Membri

Conf.dr. Aurelia Cristea
Prof.dr. I.Ciulei
Prof.dr. M.Cotrău (Iași)
Prof.dr. Elena Ciurea (Cluj Napoca)
Farm.dr. C.Iugulescu
Prof.dr. Gh.Morait
Prof.dr. Adriana Popovici (Tg.Mureș)
Prof.dr. H.Popescu (Cluj Napoca)
Prof.dr. Gabriel Racz (Tg.Mureș)
Prof.dr. I.Simiti (Cluj Napoca)
Prof.dr. V.Stănescu

CERMA S.R.L. BUCUREȘTI ROMÂNIA

Tehnoredactare computerizată Adrian Barbu

Editura "CERMA"
Str. Săniuței nr. 13
București

SUMAR:

Referate generale

3 Medicamentul ca semnal
Dr. Aurelia Cristea

Lucrări originale

Cercetări experimentale

11 Cercetări privind influența unor preparate de *Spirulina platensis* asupra biochimismului cerebral
Matilda Rosetti Colțoiu, Niculina Mitrea, I.Feraru, D.Lupuleasa, Gabriela Trifu, Codrin Bucur, Angela Cioti

18 Cercetări în seria metilxantinelor. Nota VI. Sinteza și însușirile antiinflamatoare ale unor esteri ai acidului 2-(7'-teofilinil)-propionic
Gh.Dănilă, Margareta Ungureanu, Georgeta Rusu, Georgeta Alexandrescu, M.Nechifor

24 Metode pentru studiul aspectului informațional al acțiunii medicamentelor
Aurelia Cristea, C. Georgescu

28 2-Alchil(arilamino)-5-(4'-(arilsulfonil)-fenil)-1,3,4-tidiazoli
Ioana Șaramet, Maria Negoi, S. Neagoe, Elena Bădău

35 Combinații complexe ale cobaltului cu peniciline β—lactamice
Victoria Aldea, Maria Brezeanu, D.Boroș

42 Tioureide N'-substituite ale acidului N-4-(fenilsulfonil)- p aminobenzoic
Ileana Chiriță, Al.Missir, Al.Chiriță, Liliana Silvestru, Cristina Andrei

46 Elemente similare, complementare și contrarii în reglarea sistemelor biocibernetice
Aurelia Cristea

52 Combinații complexe ale cromului cu antibiotice de tip beta-lactamic
Maria Brezeanu, Victoria Aldea, Marius Andruh

58 Imina 1,8-dihidroxi-2-acetil-naftalinei
M. Roșca, Viorica Cucu

61 Cercetări în seria acizilor alcoxibenzoici. Tioureide ale acidului 3,4,5-trimetoxibenzoic
Al.Missir, Ileana Chiriță, Carmen Limban

66 Sinteza unor azometine: para-metoxibenziliden-2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazoli
D.Oțeleanu, Gh.Zuchi, Maria Agnes Dimitriu

72 Cercetări privind efectul hiposecretor gastric al unor noi derivați de diaril-sulfonamidă
Denisa Mihele, Elena Cristea, Ileana Chiriță, Al.Missir

77 Din activitatea U.S.S.M.
Conf.dr. Adriana Popovici

CONTENTS:

General review

3 The drug as a signal
Dr. Aurelia Cristea

Original works

11 Researches regarding the influence of some *Spirulina platensis* preparations on the cerebral biochemism
Matilda Rosetti Colțoiu, Niculina Mitrea, L.Feraru, D.Lupuleasa, Gabriela Trifu, Codrin Bucur, Angela Cioti

Experimental researches

18 Researches on the methylxantine series. Note IV. The synthesis and antiinflamatory properties of some 2- (7'-theophyllinyl) - propionic acid esters
Gh.Dănilă, Margareta Ungureanu, Georgeta Rusu, Georgeta Alexandrescu, M.Nechifor

24 Methods for the study of the informational aspect of drug action
Aurelia Cristea, C. Georgescu

28 2-Alchyl(arylamino)-5-(4'-(arylsulfonyl)-phenyl)-1,3,4-thiadiazoles
Ioana Șaramet, Maria Negoi, S. Neagoe, Elena Bădău

35 Complex combinations of cobalt with β—lactame penicillines
Victoria Aldea, Maria Brezeanu, D.Boroș

42 N-substituted thioureids of the N-(phenylsulfonyl)-p-amino-benzoic acid
Ileana Chiriță, Al.Missir, Al.Chiriță, Liliana Silvestru, Cristina Andrei

46 Similars, complementary and contradictory elements in adjusting biocybernetic systems
Aurelia Cristea

52 Complex combinations of chromium with lactame antibiotics type β
Maria Brezeanu, Victoria Aldea, Marius Andruh

58 Imine 1,8-dihydroxide-2-acetyl-naphtaline
M. Roșca, Viorica Cucu

61 Researches on the alcoxibenzoic acids series. Thioureids of the threeetoxibenzoic-3,4,5 acid. Note XII
Al.Missir Ileana Chiriță, Carmen Limban

66 The syr esis of some azometine: para-methoxiber ziliden-2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-thiadiazols
D.Oțeleanu, Gh.Zuchi, Maria Agnes Dimitriu

72 Researches on hyposecretory gastric effect of some derivatives of diaryl-sulphonamide
Denisa Mihele, Elena Cristea, Ileana Chiriță, Al.Missir

77 From the activity of U.S.S.M.
Conf.dr. Adriana Popovici

Medicamentul ca semnal

Dr. Aurelia Cristea

Facultatea de Farmacie, Bucureşti
Disciplina de Farmacodinamie

Rezumat

Acţionînd prin intermediul informaţiei structurale, medicamentele (M) funcţionează de fapt ca semnale (S) şi pe lîngă aportul informaţional, ele pot interfera cu unele endosemnale biologice (S.B.), atît în cadrul sistemelor de comunicaţie, cît şi al mecanismelor de reglare cibernetică de tip feed-before şi feed-back.

Din punct de vedere farmacotoxicologic, M devine element perturbator (P), zgomot, reprezentînd dezordinea ce perturbă ordinea biologică stabilită de S.B.

În lucrare sînt prezentate exemple ale interferenţei M-S.B., atît din punct de vedere farmacodinamic, cît şi farmacotoxicologic.

Marile progrese ale biologiei au transferat întreaga fiziopatologie umană şi implicit medicina, de la nivelul organic, la nivel molecular. În paralel, farmacologia şi în consecinţă farmacoterapia, a evoluat cu un imens cîştig în profunzime, de la farmacologia clasică, la nivel de aparate şi sisteme, la farmacologia modernă, celulară şi moleculară biochimică.

Ca urmare, ocupîndu-se mai ales de aspectele moleculare ale relaţiilor dintre medicamente şi organism, farmacologia modernă are tendinţa să ignore aspectele supramoleculare şi mai ales faptul că organismul uman este un sistem cibernetic. Ori, organismul uman este un sistem cibernetic supraintegrat, cu un extrem de complicat sistem de comunicaţie, prin care se transmit informaţii şi ale cărui mecanisme de reglare funcţionează cu schimb de informaţie (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7). El este organizat pe nivele, iar între nivelul molecular şi nivelul organic se interpun o serie de nivele intermediare (celular, tisular, al organelor, aparatelor şi subsistemelor), fiecare din aceste nivele avînd propriile mecanisme de reglare. În desfăşurarea fenomenelor biologice-fiziologice intervin multiple mecanisme de reglare cibernetică, în funcţionarea cărora acţionează pe lîngă substanţă şi energie şi informaţia. Şi pentru că informaţia are alte legi de transformare şi conservare (8), funcţiile fiziologice, precum şi modificările lor patologice şi în consecinţă manifestările clinice, nu sînt de cele mai multe ori proporţionale cu modificările cantitative substanţiale ale diferitelor molecule, ci mai ales cu modificările cantitative informaţionale ale acestor molecule (9).

Importanţa abordării patologiei umane din punct de vedere cibernetic şi informaţional a fost evidenţiată (10, 11, 12, 13). Au fost puse bazele medicinii cibernetice şi informaţionale (14, 15, 16), considerîndu-se că descoperirea cauzelor ascunse, nu numai substanţiale şi energetice, dar şi cibernetice şi informaţionale ale bolilor, poate oferi noi posibilităţi de prevenire şi tratament. Un exemplu îl constituie terapia prin biofeedback α cerebral (17).

Dar observîndu-se şi limitele concepţiei cibernetice, s-a emis şi dezvoltat deja o concepţie integronică (18, 19).

În farmacologie au fost abordate unele aspecte privind informaţia structurală a moleculelor biologice (20, 21). S-a avansat chiar ideea oportunităţii unei clasificări biocibernetice a medicamentelor (22).

Farmacologiei îi lipseşte însă o concepţie cibernetică şi informaţională. De aceea, am pledat pentru necesitatea fundamentării unei farmacologii

cibernetice și informaționale (23, 24).

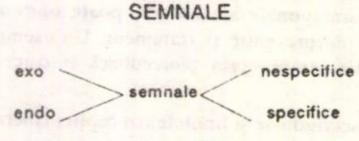
Am arătat că, în spatele mecanismelor moleculare evidente, acțiunea medicamentelor se datorește de fapt tocmai influenței pe care acestea o au asupra mecanismelor de reglare cibernetică și asupra căilor de comunicație ale organismului. Unele medicamente contribuie la structura căilor de comunicație și mecanismelor de reglare, altele influențează funcționarea lor, iar alte medicamente acționează asupra circulației informațiilor necesare funcționării acestora.

Am reliefat faptul că aspectul informațional al acțiunii medicamentelor este major. În acest sens, am arătat că unele medicamente, așa cum sînt aminoacizii și calciul, acționează predominant prin aportul de substanță, iar altele, ca glucoza, prin energie. Dar majoritatea medicamentelor acționează prin informația adusă. Chiar și medicamentele ce intervin printr-un aport substanțial sau energetic, acționează la alte niveluri prin aportul informațional. Astfel, calciul, care intervine în formarea sistemului osos prin aportul de substanță, joacă un rol cheie în transmiterea informațiilor, intracelular. Iar glucoza, care a fost cunoscută mai întîi ca substrat energetic celular preferențial, se știe că acționează și informațional asupra receptorilor glucosensibili (din centri glicoreglării hipotalamici, pancreas, ficat).

În consecință, se poate afirma că *acțiunea farmacodinamică* - înainte de a fi un fenomen fiziologic, fizico-chimic, ca rezultat al contactului dintre medicament și organism (aparate, organe, țesuturi, celule, molecule, ioni), este în esența ei un fenomen informațional general de apariția medicamentului în însăși intimitatea structurală și funcțională a sistemului cibernetic reprezentat de organism.

Medicamentele, acționînd prin intermediul informației, funcționează de fapt ca *semnale* (fig.1 și 2). Dar medicamentele reprezintă pentru organism semnale, numai după ce ele au fost introduse în organism pe căi naturale (per os etc.) și artificiale (injectabil) și au devenit astfel endosemnale, prin activitatea intenționată a omului. Medicamentele biologice, de substituție (hormoni, vitamine, en-

Fig.1



SEMNALE BIOLOGICE (S.B.)

exo — Limbajul, feromonii etc.
endo — Semnale electrice, trenurile de undă, mediatorii chimici, mesagerii chimici, hormonii

Fig.2

MEDICAMENTELE acționează prin:

aminoacizii, calciul	acționează prin	SUBSTANȚA
glucoza	acționează prin	ENERGIE
majoritatea	acționează prin	INFORMAȚIE

MEDICAMENTELE care acționează prin INFORMAȚIE = SEMNALE

MEDICAMENTUL (M)
ENDO — SEMNAL — NESPECIFIC
SPECIFIC — biologic

Introdus în organism intenționat pe căi:
—naturale (per os, etc.)
—artificiale (injectabil)

MEDICAMENTELE BIOLOGICE DE SUBSTITUȚIE (hormoni, vitamine, enzime, etc.)

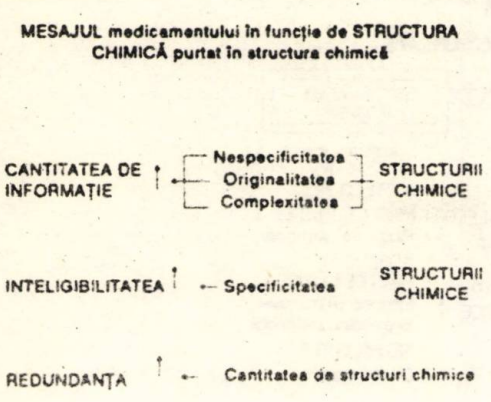


Fig.3

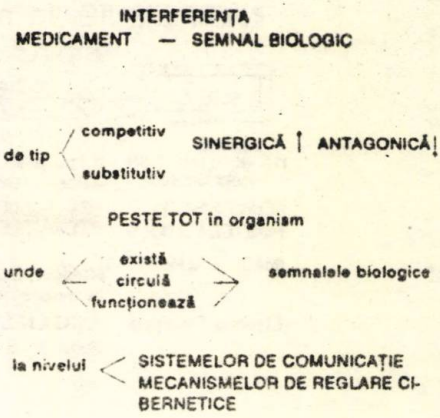


Fig.4

zime, mediatori chimici etc.) funcționează ca endosemnale specifice-biologice. Majoritatea medicamentelor însă, sînt endosemnale nespecifice biologicului.

Mesajul semnalului medicamentos este codificat în structura lui chimică. Calitățile acestui mesaj sînt prin urmare în funcție de această structură. Astfel, cantitatea de informație adusă de un mesaj medicamentos crește cu nespecificitatea, originalitatea și complexitatea structurii moleculare. Inteligibilitatea mesajului crește cu specificitatea structurii (organizarea cît mai specific biologic). Redundanța mesajului se amplifică cu cantitatea (doza, concentrația) de structură (fig.3).

Ca endosemnale, pe lîngă aportul propriu informațional, medicamentele pot interfera cu unele semnale biologice și fi indiferente față de altele. Interferența poate fi de tip substitutiv sau cel mai adesea de tip competitiv cu rezultantă sinergică (↑) sau antagonică (↓). Interferența *medicament (M) - semnal biologic (S.B.)* poate avea loc peste tot în organism, unde există, circulă și funcționează semnale biologice, adică atît la nivelul sistemelor de comunicație precum și al mecanismelor de reglare cibernetică (fig.4).

Interferențele M-S.B. la nivelul sistemelor de comunicație pot avea loc în cadrul sursei, canalului și destinatarului.

La nivelul mecanismelor de reglare cibernetică de tip feed-before (de anticipare și prevenire a unor eventuale agresionări), interferențele au loc în cadrul centrilor de comandă. În cazul mecanismelor de tip feed-back (de corectare a tulburărilor deja produse), interferențele pot să se producă atît în cadrul centrilor de comandă cît și a căilor de conducere, a organelor de execuție și traductorilor.

Medicamentele pot interveni în toate etapele existenței și funcționării semnalelor biologice: în generarea (biosinteza) și emiterea (eliberarea) S.B. la nivelul centrilor de comandă și surselor: în transmiterea (transportul) S.B. de-a lungul căilor de comunicație nervoase și umorale; în recepționarea (formarea complexului medicament-receptor, substrat) la nivelul destinatarilor, organelor de execuție

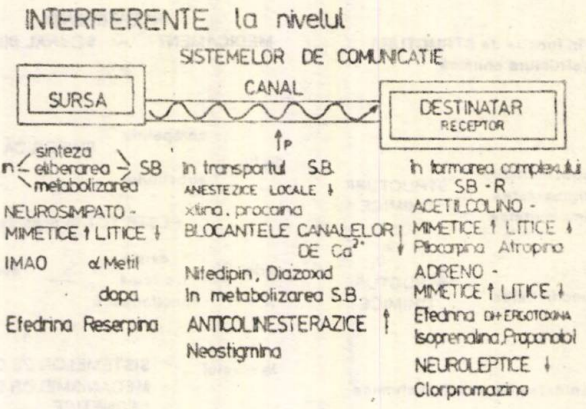


Fig.5

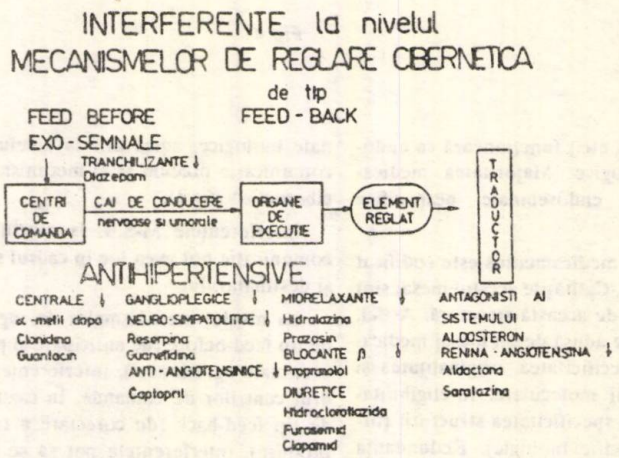


Fig.6

și traductorilor (25).

Interferența M-S.B. în sistemele de comunicație (de exemplu neuroni, sinapse) (fig.5).

La nivelul sursei de S.B. adrenergic (noradrenalină), sursă reprezentată de granulele butonilor axonali simpatici, interferă medicamentele neurosimpatolitice, fie perturbînd biosinteza noradrenalinei, falsificîndu-i tiparul (de ex. α-metildopa), fie interferînd eliberarea acestui mediator chimic (ca Reserpina și Guanetidina); de asemenea, în citoplasma butonului axonal simpatic acționează antidepresivele de tip I.M.A.O. care împiedică metabolizarea S.B. adrenergic. Tot la nivelul sursei acționează ca neurosimpatomimetic favorizînd eli-

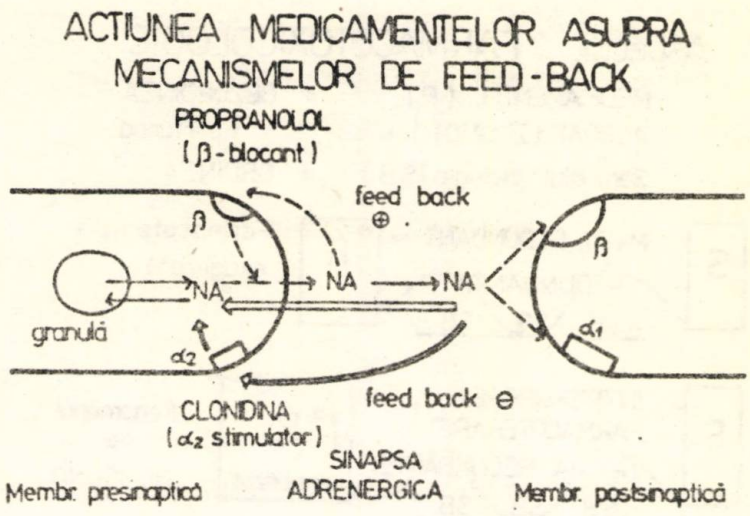


Fig.7

berarea S.B. adrenergic în fanta sinaptică, Efedrina.

La nivelul canalului, reprezentat de exemplu de fanta sinaptică colinergică, interferă, împiedicînd metabolizarea S.B. colinergic (acetilcolină) medicamentele anticolinesterazice (de ex. Neostigmina). La nivelul canalelor reprezentate de nervi, blochează transmiterea semnalelor electrice și a undelor de depolarizare, medicamentele anestezice locale (ca Procaina și Xilina). Iar antagoniștii calciului (spre ex. Nifedipin și Verapamil) perturbă transportul ionilor Ca^{2+}, prin canalele membranare de calciu.

La nivelul destinatarului, constituit de exemplu din receptorii postsinaptici, interferă direct, competitiv, sinergic cu S.B. (în speță cu mediatorii chimici, cu noradrenalina, acetilcolina, dopamina etc.), medicamentele acetilcolinomimetice (de ex.Pilocarpina), adrenomimetice (Efedrina, Isoprenalina), iar direct competitiv antagonic, medicamentele acetilcolinolitice (ca Atropina), adrenolitice (de tip D.H.-Ergotoxină și Propanololul) și respectiv neuroleptice (de ex. Clorpromazina).

Interferența M.- S.B. în mecanismele de reglare cibernetică (fig.6).

Mecanismul de *tip feed-before* este stăvilit la nivelul centrilor de comandă (SNC) de către medicamentele tranchilizante (de tip Diazepam), prin împiedicarea recepționării exo-semnalelor agresionale.

În ceea ce privește mecanismele de reglare cibernetică de *tip feed-back*, ce mențin homeostazia, de exemplu, a tensiunii arteriale, există medicamente antihipertensive (ca alpha—metildopa, Clonidina, Guanfacin) ce interferă cu S.B. adrenergic la nivelul centrilor de comandă din SNC (bulb și hipotalamus). La nivelul căilor de conducere nervoase, medicamentele gangliioplegice blochează competitiv antagonic recepționarea S.B. acetilcolinic de către receptorii nicotinici ganglionari, împiedicînd transmiterea informației la fibrele postganglionare. De asemenea, medicamentele neurosimpatolitice (ca Rezerpina, Guanetidina) interferă transmiterea informației în sinapsa adrenergică. Iar în cadrul căilor de conducere umorale, medicamente (ce de exemplu

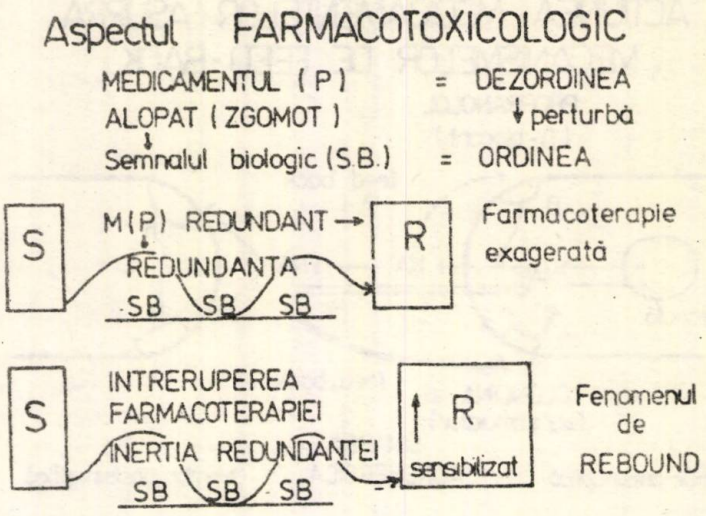


Fig.8

Captopril) interceptează formarea S.B. denumit angiotensină II, inhibînd enzima de conversie Kininaza II. În cadrul organelor de execuție (mușchi neted vascular, miocard, rinichi) acționează respectiv medicamentele miorelaxante (ca Dihidralazina, Papaverina, Nitroprusiat de sodiu, Diazoxid),beta—blocantele recepționării S.B. adrenergic (ca Propanololul) și diuretice (ca de ex. Hidroclorotiazida, Furosemid, Clopamid). Iar asupra traductorului renal acționează, interferînd cu sistemul renină-angiotensină și aldosteron, medicamente antagoniste ale angiotensinei II (ca Saralazina) și antagoniștii aldosteronului (ca Aldactona).

Un alt exemplu îl reprezintă medicamentele ce acționează în sinapsa adrenergică asupra mecanismelor de feed-back. De ex. clonidina ce stimulează receptorii α_2—presinaptici și astfel și mecanismul de feed-back negativ, favorizînd recaptarea noradrenalinei din fantă, precum și propanololul ce blochează mecanismul de feed-back pozitiv, diminuînd eliberarea mediatorului chimic din fanta sinaptică (fig.7).

Aspectul farmacotoxicologic care apare la doze terapeutice, dar la limita superioară a zonei maniabile, poate fi și trebuie înțeles și din punct de vedere cibernetic informațional (fig.8).

În acest sens, medicamentul (prin excelență cel alopat) devine element perturbator (P), zgomot, reprezentînd în această situație, nu un restabilizator al ordinei fiziologice, ci o dezordine ce perturbă ordinea biologică stabilită de S.B.

A nu se uita și faptul că multe medicamente interferă cu informația biologică, și fie că rezultanta este antagonică, dar chiar dacă este sinergică, interferența înseamnă competiție cu semnalul biologic, indiferent de doza de medicament utilizată. Și acest aspect nu poate să nu producă, în spatele competiției (retroactiv), o anumită tulburare în sistemul respectiv și chiar a sistemelor adiacente, compensatoare.

Pe aceste baze, se pot explica, de exemplu, efec-

tele adverse cunoscute în farmacoepidemiologie la întreruperea bruscă a unor medicamente sau droguri și anume fenomenul de "rebound" și sindromul de abstinență.

Fenomenul de "rebound", manifestat clinic prin exacerbarea bolii după întreruperea tratamentului, poate apărea în cazul în care medicamentul a blocat perturbant spațio-temporal un tip de receptori și pentru păstrarea integrității funcționale, sistemul răspunde printr-un exces de redundanță a S.B. specific, iar la întreruperea farmacoterapiei, inerția redundanței S.B. poate provoca un anumit timp efectele clinice exacerbate cunoscute ca fenomenul "rebound".

Fenomenul de "rebound" a fost semnalat, de exemplu, la întreruperea bruscă a medicației prelungite cu un antiulceros blocant al receptorilor histaminergici H_2 (Cimetidina). Noi l-am sesizat și după tratament prelungit antiulceros cu produse ce conțin ca parasimpatolitic Atropina.

În sindromul de abstinență la morfină, se manifestă în principal o simptomatologie de tip adrenergic. Aceasta se poate înțelege astfel. În morfinomanie sînt suprasolicitați receptorii opioizi prin cantitățile mari de drog. În consecință, efectul modulator, pe care îl are în mod fiziologic sistemul opioid endogen (endorfinele și encefalinele) asupra sistemului adrenergic, este înlocuit brutal cu un efect inhibitor realizat de dozele mari de morfină (opioid exogen). Ca urmare, printr-un reglaj informațional între cele două sisteme cuplate, se micșorează cantitatea de mediator adrenergic eliberată în sinapsa adrenergică și, în această situație, receptorii adrenergici β_1 din cortexul cerebral vor fi "sensibilizați", adică numărul lor va crește pe măsură ce cantitatea de semnal biologic adrenergic, de informație, va scădea. Iar în momentul în care se întrerupe brusc administrarea drogului, sistemul adrenergic complementar celui opioid își va relua brusc activitatea, eliberînd semnalul biologic adrenergic în cantitate mare și acesta va acționa zgomotos asupra receptorilor β_1 adrenergici sensibilizanți.

Vor apărea, prin urmare, în sindromul de abstinență la opioizi exogeni, simptome de exacerbare a efectelor semnalelor biologice adrenergice. Este deci vorba, în toxicomanie și în sindromul de abstinență la drog, de o perturbare, produsă de drog, în activitatea cuplată și corelată a două subsisteme ce acționează complementar și anume sistemul adrenergic și sistemul opioid endogen modulator.

Sindromul de insuficiență corticosuprarenaliană, manifestat la o întrerupere bruscă a medicației cu corticosteroizi, se datorește inhibiției activității glandei corticosuprarenale, consecutivă perturbării, produsă de medicația intensivă cu corticosteroizi, a mecanismului de feed-back cortico-hipotalamo-hipofizar prin care se reglează fiziologic secreția glandei corticosuprarenale.

Cunoașterea interferențelor de ordin farmacodinamic și farmacotoxicologic dintre medicamente și semnalele biologice are o importanță deosebită, deoarece multe boli au o patogenie informațională, fiind determinate fie de excesul unor semnale biologice, așa cum se întîmplă spre exemplu în schizofrenie în care s-a pus în evidență o hiperactivitate dopaminergică, fie de reducerea sau absența unor S.B., așa cum s-a constatat în boala lui Parkinson în care există, dimpotrivă, o scădere a nivelului de dopamină din nucleii bazali. De aceea, cunoașterea și administrarea unor medicamente care să corecteze tulburările de natură informațională, poate contribui la instituirea unui tratament fiziopatologic adecvat.

BIBLIOGRAFIE

1.**Milcu St.** — Modele cibernetice în endocrinologie, Fiziol.norm. patol. București, 1965, 5, 413-420

2.**Nicolau E., Bălăceanu C.** — Elemente de neurocibernetică, Edit.Științifică, București, 1967

3.**Nicolau E.** — Omul informațional, Edit.Junimea, Iași, 1971

4.**Săhleanu V.** — Eseu de biologie, Edit.Științifică, București, 1973

5.**Bittman E.** — Cibernetică și biologie, Edit.Științifică, București, 1974

6.**Golu M.** — Principii de psihologie cibernetică, Edit.Științifică, București, 1975

7.**Restian A.** — Homo ciberneticus, Edit.Științifică și Enciclopedică, București, 1981

8.**Restian A.** — Principiile de transformare și conservare a informației, Stud. cerc. Biotehnol., București, 1980, 9, 51-61

9.**Restian A.** — Mecanismele cibernetice care se interpun între modificările moleculare și manifestările lor clinice, A III-a Conferință Națională de Cibernetică, București, 3-4 oct.1985, vol.rezumate p.49

10.**Restian A.** — Aspectul informațional al patologiei umane, Progresele științei, București, 1972, 2, 66-72

11.**Restian A.** — Cibernozele, Med.Internă, București, 1973, 3, 259-260

12.**Restian A.** — De la pathologie moleculaire, la pathologie informationnelle, Agressologie, Paris, 1980, 3, 131-141

13.**Restian A.** — Elemente de patologie informațională, Edit.Dacia, Cluj-Napoca, 1977

14.**Bălăceanu C.** — Il pensiero cibernetico nella medicina, Minerva Med., 1967, 58, 4636-40

15.**Restian A.** — La medicine informationnelle, Cybernetica, 1979, XXII, 1, 33-45

16.**Restian A.** — Medicina cibernetică, Edit.Dacia, Cluj-Napoca, 1983

17.**Enătescu V.** — Aspecte ale terapiei prin biofeedback alfa cerebral, Simpozionul de Informatică Medicală, Satu Mare, 1977

18.**Restian A.** — Limitele conceptiei cibernetice și necesitatea unei concepții integronice, Al IV-lea Colocviu de Sisteme-Modele-Informatică și Cibernetică, București, 19-20 oct.1987, vol.rezum. p.14

19.**Restian A.** — Integronica, Edit.Științifică și Enciclopedică, București, 1990

20.**Săhleanu V.** — Informația structurală și informația chimică a macromoleculelor, Fiziologia, București, 1963, 4, 311-320

21.**Neacșu Ctin.** — Informația biologică, Edit.Științifică și Enciclopedică, București, 1982

22.**Săhleanu V.** — Acțiuni medicamentoase în perspectiva bioinformațională, Cercul de Homeopatie, București, ian.1975

23.**Cristea Aurelia** — Farmacologia cibernetică, A III-a Conferință Națională de Cibernetică, București, 3-4 oct.1985, vol.rezum. p.54

24.**Cristea Aurelia** — Pentru o farmacologie cibernetică și informațională, Congresul Național de Farmacie, București, 28-30 sept. 1989, vol.rezum. p.330-31; textul integral în Practica farmaceutică 1990

25.**Cristea Aurelia** — Interferențe ale medicamentelor cu semnalele biologice, Sesiunea Academiei Române, Secția de Științe Tehnice "Semnalul biologic", București, 4 iulie 1986.

Cercetări privind influența unor preparate de *Spirulina platensis* asupra biochimismului cerebral

Matilda Rosetti Colțoiu, Niculina Mitrea, I.Feraru, D.Lupuleasa, Gabriela Trifu, Codrin Bucur, Angela Cioti

Disciplina de Biochimie, Facultatea de Farmacie, București

REZUMAT

În lucrare s-a urmărit influența exercitată de granulele de *Spirulina platensis*, administrată în cantitate de 1 g/kg, timp de 4, 8 și 20 de zile asupra unor parametri biochimici de semnificație deosebită din țesutul cerebral, la șobolani albi, masculi, în greutate de 100-200 g. Parametrii investigați au fost: intensitatea oxidoreducerilor tisulare, dinamica compușilor fosforilați bogați în energie, activitatea glutamat decarboxilazei, activitatea colinesterazei cerebrale.

S-a constatat că granulele de *Spirulina platensis* intensifică consumul de oxigen în creierul de șobolan și formarea de compuși fosforilați, bogați în energie, diminuă activitatea glutamat decarboxilazei și măresc activitatea colinesterazei cerebrale.

Se poate aprecia că preparatul de *Spirulina platensis* exercită un efect global de stimulare a proceselor biochimice de la nivelul creierului.

S-a constatat, de asemenea, că preparatul de *Spirulina platensis* a mărit în proporții variate, dar semnificative, și activitatea colinesterazică din ficat, mușchi, eritrocite, ser și sînge total la șobolani albi supuși experienței.

SUMMARY

Researches regarding the influence of some *Spirulina platensis* preparations on the cerebral biochemism

The influence exerted by *Spirulina platensis* granules, administered in the amount of 1 g/kg for a period of 4, 8 and 20 days, on some biochemical parameters of a particular significance in the cerebral tissue of male white rats, weighing 100-200 g, was studied. The investigated parameters were: the intensity of the tissular oxidoreductions, the dynamics of the high-energy phosphorylated compounds, the activity of the glutamate decarboxylase, the activity of the brain cholinesterase.

It was observed that the *Spirulina platensis* granules intesify the oxygen consumption in the brain of the rat and that the formation of high energy phosphorylated compounds decreases the activity of the glutamate decarboxylase and increases the activity of the brain cholinesterase.

It may be appreciated that the *Spirulina platensis* preparation exerts a global stimulation effect on the biochemical processes at the level of the brain.

It was also found that the *Spirulina platensis* preparation caused various, but significant increase rates of the cholinesterase activity in the liver, the muscles, the erythrocytes, the serum and whole blood of the white rats used in the experience.

O orientare importantă în medicina actuală este introducerea de metode și procedee terapeutice mai blinde, mai fiziologice, mai lipsite de riscuri.

Aceste procedee terapeutice implică influențarea adecvată a mecanismului de reglare și control ale organismului uman, sistemul nervos reprezentînd nivelul cel mai înalt la care se efectuează coordonarea și integrarea proceselor care au loc în sistemele biologice superioare.

Printre preparatele care în prezent sînt studiate în scopul valorificării lor sînt cele obținute din alga *Spirulina platensis*, a cărei cultură a fost adaptată condițiilor din țara noastră.

Spirulina platensis conține un număr mare de componente cu activitate biologică intensă (proteine, mucopolizaharide, aminoacizi, vitamine, bioelemente etc.).

În tabelul I este prezentat conținutul în aminoa-

cizi esențiali ai algei *Spirulina platensis*.

Tabelul I

Conținutul în aminoacizi esențiali ai algei *Spirulina* (mg aminoacid/100g proteină)

Aminoacidul esențial	*Spirulina platensis*	Cu	*Spirulina geitteri*
Arginina	7,8	6,1	7,588
Histidina	1,8	2,4	1,5
Izoleucina	6,4	5,6	6,0
Leucina	10,4	8,8	9,3
Lizina	4,4	6,8	4,7
Metionina	2,2	3,5	2,4
Fenilalanina	5,4	6,0	5,6
Treonina	5,4	5,1	5,0
Triptofan	0,8	1,4	0,8
Tirozina	5,0	4,3	5,2
Valina	7,5	6,7	7,6

Valoarea biologică a algei *Spirulina* se datorește și unui conținut ridicat în vitamine (tabelul II).

Tabelul II

Conținutul în vitamine al algei *Spirulina* (mg/100 algă uscată)

Vitamine	*Spirulina platensis*	*Spirulina geitteri*
Beta—caroten	426,0	0
Carotenoizi cu activitate vitaminică A	174,0	573,0
Vitamina *Bsub*1	4,1	4,0
Vitamina B_2	3,6	3,7
Niacină	9,8	10,2
Vitamina C	9,0	10,0
Pentotenat de calciu	0,15	1,12
Piridoxina	0,32	0,30
Vitamina B_{12}	0,13	0,28
Acid folic	0,034	0,056
Inozitol	39,0	34,0

Această compoziție justifică punctul de vedere că preparatele ar putea avea o acțiune biostimulatoare generală, respectiv manifestată și la nivelul sistemului nervos.

Această acțiune poate fi apreciată prin urmărirea variațiilor unor parametri biochimici ce pot fi considerați deosebit de semnificativi pentru activitatea celulei nervoase. Astfel sînt intensitatea oxidărilor celulare, dinamica ATP și în general a compușilor adenilici bogați în energie, aceștia avînd rol de indicatori ai metabolismului cerebral global; variațiile activității glutamat decarboxilazei, care pot reflecta echilibrul dintre procesele de excitare și inhibiție; variațiile activității colinesterazei cerebrale, dat fiind că acetilcolina este mediatorul nervos cel mai important.

În unele determinări s-a urmărit influența preparatelor de Spirulină și asupra parametrilor cerebrali menționați la animalele de laborator supuse intoxicației cu alcool etilic.

Pentru a avea o imagine mai complexă a acțiunii exercitate de preparatele de *Spirulina platensis* la nivel molecular, au mai fost determinate variațiile activității colinesterazice în omogenatele de ficat, de mușchi, din serul și din sîngele total al animalelor de experiență.

Materiale și metode

Experimentările au fost efectuate folosindu-se ca animale de experiență șobolani albi, masculi, în greutate de 110-130 g, cărora li s-a administrat, prin gavaj, granule de *Spirulina platensis* în doze de 1 g/kg/24 h.

După 4, 8 și 20 de zile, animalele au fost sacrificate și s-au prelevat țesuturile și sîngele, pentru determinări.

Determinarea intensității oxidoreducerilor tisulare s-a efectuat prin metoda clasică Warburg, mediul de reacție conținînd glucoză, EDTA, sulfat de magneziu, zaharoză-Tris, tampon fosfat ph 7, omogenat de țesut cerebral 20% în tampon fosfat 0,25 M, ph 6,3.

Determinarea cantității de fosfat încorporată în compuși organici bogați în energie (ATP) s-a făcut prin metoda clasică Fiske-Subarow, determinarea fosfatului încorporat în ATP deducîndu-se prin di-

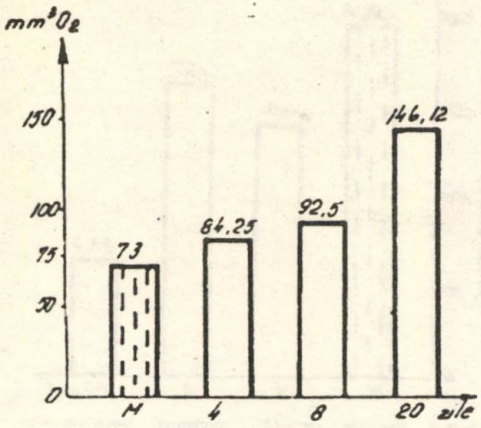


Fig.1 Consumul de oxigen din țesutul cerebral (mm^3 O_2/ml omogenat 20%) la șobolanii albi în urma administrării timp de 4—8—20 de zile de Spirulină în doză de 50mg/kilocorp.

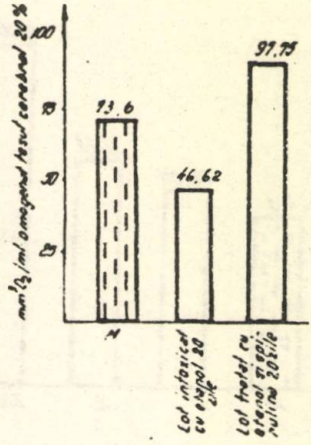


Fig.2 Consumul de oxigen din țesutul cerebral mm^3 O_2/ml omogenat la șobolanii albi intoxicați cu etanol (5g/kilocorp/zi) timp de 20 de zile comparativ cu animale tratate în același timp cu etanol (5g/kilocorp/zi) și Spirulină (50mg/kilocorp/zi).

ferența dintre cantitatea de fosfat liber existentă la începutul și la sfîrșitul experienței.

Determinarea activității glutamat decarboxilazei (L-glutamat-1-carboxilaza E.C.4.1.19.13). Activitatea glutamat decarboxilazei din omogenatele de țesut cerebral a fost măsurată prin determinarea cantității de acid gama-aminobutiric (GABA) format în cursul incubării acestor omogenate cu acid glutamic.

Cantitatea de GABA formată s-a separat și prin cromatografie ascendentă pe hîrtie, folosind hîrtie Whatman nr.I în sistemul de solvenți-butanol-acid acetic-apă (4.1.5 în volume), timpul de migrare fiind de 6 ore. Revelarea a fost făcută cu soluție de ninhidrină 0,5% în acetonă, iar după uscare 20-25 minute la 80°C, eluarea spotului s-a făcut cu soluție 0,005% de $CuSO_4$ în etanol. Citirea extincțiilor s-a făcut la lungimea de undă de 512 nm, cu un spectrofotometru Spekol Carl Zeiss-Jena.

Determinarea activității colinesterazice s-a făcut prin metoda Voss și Sachse, care se bazează pe reacția de culoare pe care o dă tiocolina rezultată în urma hidrolizei enzimatice a acetilcolinei cu reactivul Eilman (acidul 5,5'-ditio-bis-2-nitrobenzoic). Intensitatea coloratiei este direct proporțională cu cantitatea de tiocolină rezultată în timpul hidrolizei și corespunde intensității activității enzimatice din omogenatele de țesut utilizate. Citirea densității optice s-a făcut la un spectrofotometru VSU-2P, la lungimea de undă de 420 nm.

Rezultate și discuții

Consumul de oxigen

Determinarea consumului de oxigen s-a efectuat prin metoda Warburg pe omogenate de țesut cerebral provenit de la șobolani albi cărora li s-a administrat un preparat granulat de *Spirulina platensis* corespunzînd la 1 g Spirulină/kg timp de 4, 8 și 20 de zile.

Rezultatele acestor determinări sînt prezentate în fig.1.

Din rezultatele obținute reiese că în urma administrării preparatului de *Spirulina platensis* a avut

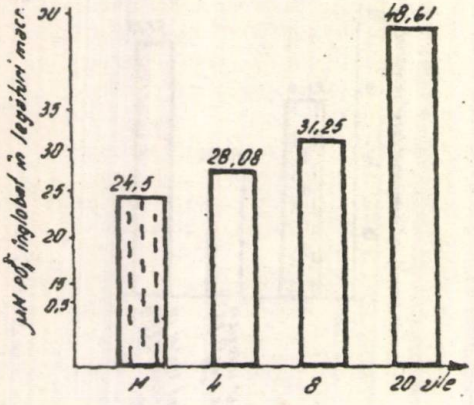


Fig.3 Dinamica fosforilării oxidative din țesut cerebral (μM PO_4^3/ml omogent 20%) la șobolani albi în urma administrării timp de 4—8—20 de zile de Spirulina în doza de 50mg/kilocorp/zi.

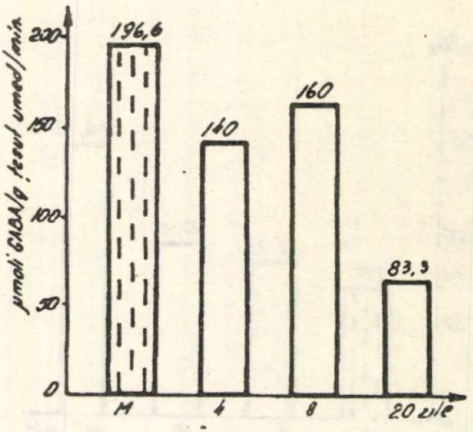


Fig.4 Variațiile activității glutamat decarboxilazei cerebrale (μ moli GABA/g țesut umed/min.) în urma administrării de Spirulina platensis 1g/kilocorp/zi timp de 4,8,20 de zile.

loc o creștere semnificativă a consumului de oxigen în omogenatele de creier de șobolan, creștere ce este dependentă de numărul de zile de tratament (98% în 20 zile).

O altă serie de determinări privind intensitatea în țesutul cerebral a fost efectuată pe animale de experiență cărora li s-a administrat zilnic etanol în doze de 5 g/kg/24 h.

Un alt lot experimental a fost constituit din animale tratate concomitent cu etanol și Spirulină, timp de 20 de zile consecutiv.

Rezultatele acestor determinări sînt prezentate în fig.2.

Din datele prezentate reiese că, în cazul tratării cu alcool (5 g/kg corp) a animalelor de experiență, intensitatea oxidoreducerilor cerebrale scade considerabil.

În cazul administrării preparatului de Spirulină concomitent cu alcoolul, se constată o redresare a proceselor respiratorii de la nivelul țesutului cerebral, observîndu-se chiar o creștere moderată.

Formarea de compuși fosforilați bogați în energie (ATP)

Determinarea de formare a ATP și în general a compușilor adenilici bogați în energie exprimată în μmoli fosfat înglobat în legături fosfat macroergici în urma administrării unui preparat de *Spirulina platensis* în doză de 1 g Spirulină/kg a condus la rezultatele prezentate în fig.3.

Din datele prezentate reiese că granulele de *Spirulina platensis* influențează și procesul de fosforilare oxidativă. Se constată astfel o creștere a cantității de fosfat înglobat în compuși bogați în energie, creșteri care depind de timpul de administrare și sînt considerabile după 20 zile de tratament.

Dată fiind corelarea la nivel celular și molecular a proceselor de oxidare cu cele de fosforilare, rezultatele obținute sînt perfect concordante.

Activitatea glutamat decarboxilazei

Determinarea activității glutamat decarboxilazei cerebrale, exprimată în μg (GABA)g țesut umed/minut la șobolanii albi în urma administrării prin gavaj, timp de 4, 8 și 20 de zile, a unei suspensii preparate din granule de *Spirulina platensis* cores-

punzînd la 1 g Spirulină/kg, a condus la rezultatele prezentate în fig.4.

Din datele obținute reiese că administrarea preparatului de *Spirulina platensis* conduce la o scădere a activității glutamat decarboxilazei cerebrale, mai puțin marcată în primele zile și destul de accentuată la 20 de zile de administrare.

Aceasta indică o formare mai redusă de acid gama-aminobutiric și deci o diminuare a proceselor inhibitorii din creier în favoarea celor excitatorii.

Activitatea colinesterazică cerebrală

Determinarea activității colinesterazice cerebrale exprimate în μmoli grupări SH/min/g țesut la șobolanii albi, în urma administrării prin gavaj timp de 4, 8 și 20 zile a unei suspensii preparate din granule de *Spirulina platensis*, corespunzînd la 1 g/kg corp a condus la rezultatele prezentate în fig.5.

Din datele obținute reiese că administrarea preparatului de *Spirulina platensis* nu influențează apreciabil activitatea colinesterazei cerebrale după 4 zile de administrare, dar o intensifică apreciabil după 8 zile și mai ales după 20 zile de administrare.

În ansamblu, administrarea zilnică a unui preparat de *Spirulina platensis* a influențat considerabil biochimismul cerebral.

Astfel au fost intensificate oxidările tisulare, s-a accentuat formarea de compuși bogați în energie, a scăzut activitatea glutamat decarboxilazei, dar mai diferențiat a crescut activitatea colinesterazei cerebrale.

Aceste rezultate pot fi interpretate în sensul că *Spirulina platensis*, prin componentele sale biologic active, exercită o influență tonică și trofică asupra biochimismului cerebral și prin acesta, dat fiind rolul reglator și coordonator al sistemului nervos, asupra întregului organism și asupra altor procese și funcțiuni ale organismului.

În acest sens, s-a determinat activitatea colinesterazică și în preparate de ficat, mușchi, sînge total și ser, provenite de la animale tratate așa cum s-a descris anterior.

Fig.5 Variațiile actvității colinesterazice din creier la șobolani în urma administrării prin gavaj cu granulate de Spirulina platensis în doză de 1g/kilocorp/zi exprimate în μ moli grupari SH/g/min

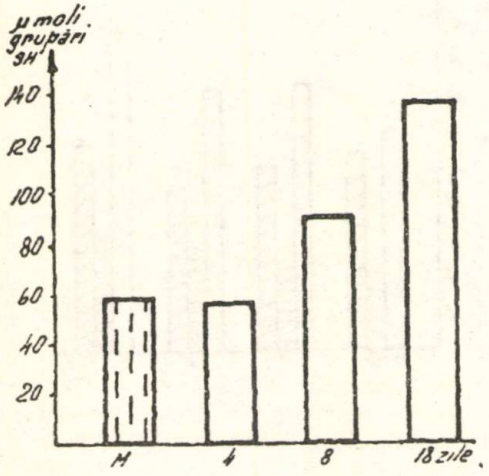
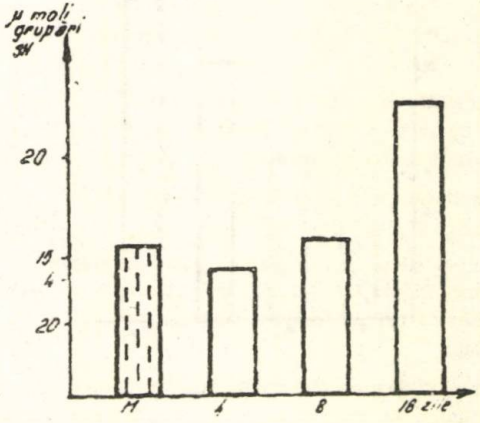


Fig.6 Variațiile activității colinesterazice din ficat la șobolani în urma administrării prin gavaj cu granulate de Spirulina platensis în doză de 1g/kilocorp/zi exprimate în μ moli grupari SH/g/min



Rezultatele sînt prezentate în fig. 6, 7 și 8.

Se constată că efectul stimulator al preparatelor de *Spirulina platensis* se manifestă și asupra biochimismului din alte organe și țesuturi, încît efectul biostimulator al acestei plante este confirmat și la nivel molecular, ceea ce justifică utilizarea sa în terapeutică.

Concluzii

1. În lucrarea prezentată s-a urmărit influența exercitată de granulele de *Spirulina platensis* administrate în cantitate de 1 g/kg, timp de 4, 8 și 20 zile asupra unor parametri biochimici de semnificație deosebită din țesutul cerebral la șobolani albi, masculi, în greutate de 100-120 g.

2. Parametrii investigați au fost intensitatea oxidoreducerilor tisulare, dinamica compușilor fosforilați bogați în energie, activitatea glutamat decarboxilazei, activitatea colinesterazei cerebrale.

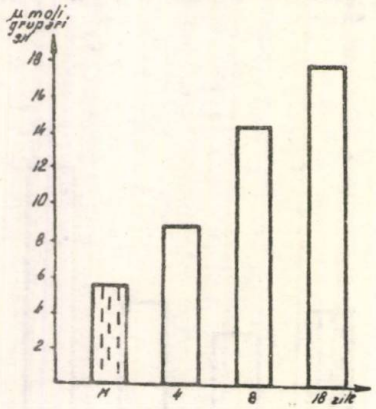
3. S-a constatat că granulele de *Spirulina platensis* intensifică consumul de oxigen în creierul de șobolan și formarea de compuși fosforilați bogați în energie, diminuă activitatea glutamat decarboxilazei și mărește activitatea colinesterazei cerebrale.

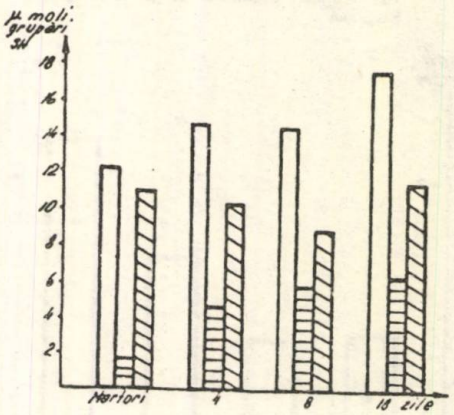
4. Se poate aprecia că preparatul de *Spirulina platensis* exercită un efect global de stimulare a proceselor biochimice de la nivelul creierului.

5. S-a constatat, de asemenea, că preparatul de

Fig.7 Variațiile activității colinesterazice din mușchi la șobolani în urma administrării prin gavaj cu granulate de Spirulina platensis în doză de 1g/kilocorp/zi exprimate în μ moli grupari SH/g/min

Fig.8 Variațiile activității colinesterazice din sînge total ▭ ser ▤ și eritrocitare ▭ la șobolani în urma administrării prin gavaj cu granulate de Spirulina platensis în doză de 1g/kilocorp/zi exprimate în μ moli grupari SH/g/min





Spirulina platensis a mărit în proporţii variate, dar semnificative, şi activitatea colinesterazică din ficat, muşchi, eritrocite şi sînge total la şobolanii albi supuşi experienţei.

BIBLIOGRAFIE

1. **Blum J.C., Guillaumin S., Colet C** — Valeurs alimentaire des algues spirulines pour la poule pondeuse, Ann.Nutr.Alim., 1976, 30, 675-682

2. **Cavallini D.** — Reaction of pyridoxal-5'-phosphate with glutamic acid, Experientia, 1980, 36, 910-913

3. **Dumartrait E.G., Moyse A.** — Caracteristiques biologiques des spirulines, Ann.Nutr.Alim., 1977, 31, 489-496

4. **Goldsman C.B., Garber K.C., Marshall Bielajew C.** — 6-hydroxydopamine treatment enhances excitation of cultured cerebellar neurons by glutamate, Can.J.Physiol.Pharmacol, 1986, 64, 1 335-1 339

5. **Jones C.E.** — Neurotransmitters in the cerebral cortex, J.Neurosurs, 1986, 65, 135-153

6. **Quillet M.** — Recherches sur les substances glucidiques ellabores par les spirulines, Ann.Nutr.Alim., 1975, 29, 553-561

7. **Small N.A., Holton J.B., Ancill R.J.** — In vitro inhibition of serotonin and gamaaminobutyric acid synthesis in rat brain by histidine metabolites, Brain Res., 1980, 29, 55-62

8. **Strang R.H.C.** — A method for the isolation and estimation of GABA, glutamate and glutamine, J.Neurochem., 1975, 25, 27-34

9. **Vermorel M., Toulee G., Dumond D., Pion R.** — Valeurs proteique et energetique des algues bleues spirulines supplementees avec acides amines, Ann.Nutr.Alim., 1975, 29, 535-552

Cercetări în seria metilxantinelor. Nota VI. Sinteza și însușirile antiinflamatoare ale unor esteri ai acidului 2-(7'-teofilinil)-propionic

Gh.Dănilă, Margareta Ungureanu, Georgeta Rusu, Georgeta Alexandrescu, M.Nechifor

Disciplina de Chimie farmaceutică, Facultatea de Farmacie, U.M.F. Iași

REZUMAT

În scopul obținerii de noi structuri chimice cu însușiri antiinflamatoare, prin reacționarea teofilinei cu esteri ai acidului 2-cloropropionic în mediu de alcool metilic absolut, în prezența metoxidului de sodiu, au fost sintetizați 7 esteri ai acidului 2-(7'-teofilinil)-propionic, care au fost caracterizați fizico-chimic și li s-au determinat însușirile antiinflamatoare. Activitatea antiinflamatoare s-a determinat pe edemul acut produs cu suspensie de bere 20%, pe laba de șobolan, comparativ cu fenilbutazona. S-a constatat că durata și intensitatea activității antiinflamatoare este influențată de natura radicalului grupării ester, cei mai activi fiind compușii la care radicalul alchil sau izoalchil are un volum mic.

SUMMARY

Researches on the methyl xanthine series. Note VI. The synthesis and antiinflammatory properties of some 2-(7'-theophyllinyl)-propionic acid esters

In order to obtain new chemical structures with antiinflammatory properties, through the reaction of theophylline with 2-chloropropionic acid esters in an absolute methyl alcohol medium, in the presence of sodium methoxide, seven esters of the 2-(7'-theophyllinyl)-propionic acid were synthetized, which were characterized physicochemically and the antiinflammatory properties of which were established. The antiinflammatory activity was determined on the acute oedema induced by means of 20% beer suspension on the pad of rat, in comparison with phenylbutazone. It was found that the duration and intensity of the antiinflammatory activity is influenced by the nature of the radical of the ester group, the most active being the compounds in which the alkyl or isoalkyl radical has a small volume.

Medicamentele antiinflamatoare nesteroidale (MAN) aparțin unor clase chimice heterogene, majoritatea fiind derivați ai unor acizi carboxilici.

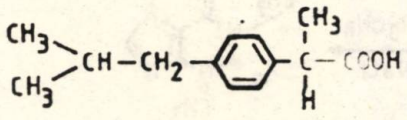
În ultimii ani au fost introduse în terapeutică unele MAN care, pe lîngă înalta eficacitate terapeutică, se remarcă prin efecte secundare diminuate comparativ cu MAN clasice și care din punct de vedere chimic aparțin acidului 2-R-propionic: Ibuprofen, Naproxen, Ketoprofen etc. (1-2, 4-7, 10) (tabelul I). Pornind de la aceste premize, ne-am propus sinteza și cercetarea însușirilor antiinflamatoare ale unor derivați metilxantinici care să conțină în structura lor radicalul α—propionat.

Ne-am orientat asupra derivaților metilxantinici din următoarele motive:

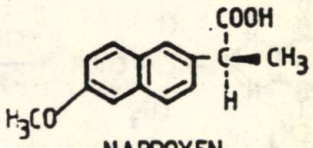
- pe lîngă acțiunea asupra aparatului cardiovascular, bronhopulmonar, SNC etc., sînt cunoscuți derivați ai metilxantinelor care manifestă însușiri antiinflamatoare (aminofilina, complamin);

- structura chimică a metilxantinelor naturale (1,3-dimetilxantina și 3,7-dimetilxantina) permite introducerea grupării α—propionat în pozițiile 7, respectiv 1, precum și a altor radicali în poziția 8, putîndu-se obține în felul acesta numeroși derivați ce ar putea permite corelarea structurii chimice cu însușirile antiinflamatoare;

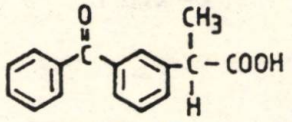
Tabelul I



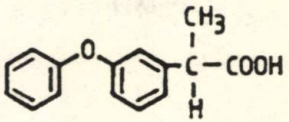
IBUPROFEN



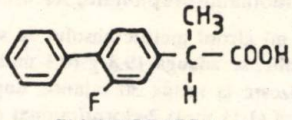
NAPROXEN



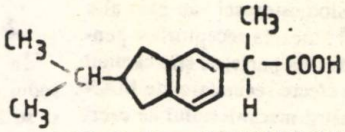
KETOPROFEN



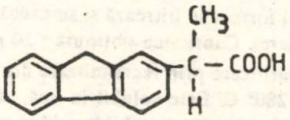
FENOPROFEN



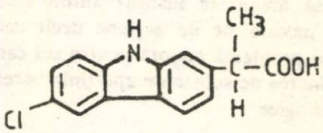
FLURBIPROFEN



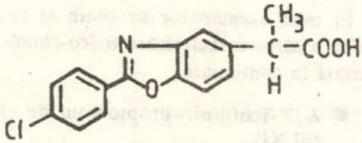
ACID 2-(2-IZOPROPILINDAN-5-IL)-PROPIONIC



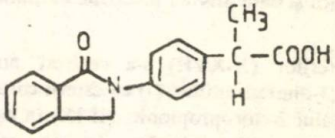
CICLOPROFEN



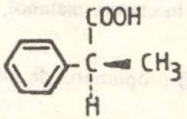
CARPROFEN



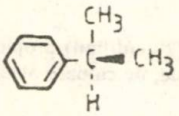
BENOXAPROFEN



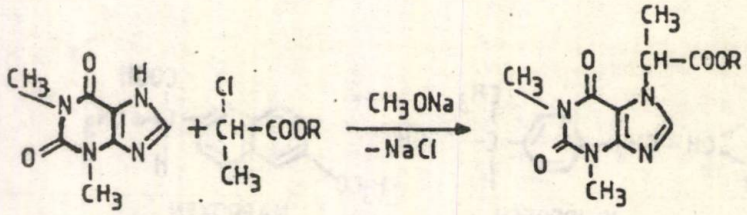
INDOPROFEN



ACID S (+)-HIDRATROPIE (HTA)



R (-)-HTA



(I) (II–IX) (X–XVII)

Fig.1

- derivații xantinici își exercită efectele farmacologice prin inhibarea fosfodiesterazei sau prin alte mecanisme, așa cum ar fi blocarea receptorilor pentru adenozină (3,9); pe de altă parte, se știe că unul din cele mai importante efecte secundare ale MAN cunoscute se datoresc însuși mecanismului de exercitare a efectului antiinflamator - inhibarea biosintezei de prostaglandine (8) - ca atare, găsirea de substanțe care să manifeste însușiri antiinflamatoare prin alte mecanisme de acțiune decît cele cunoscute, este o problemă majoră pentru cei care se ocupă de obținerea de substanțe aparținînd acestei clase farmacologice.

În această lucrare prezentăm sinteza unor esteri ai acidului 2-(7'-teofilinil)-propionic, caracterizarea lor fizico-chimică și date privind însușirile antiinflamatoare.

Sinteza esterilor (X-XVII) s-a realizat prin reacționarea 1,3-dimetilxantinei (I) cu esterii corespunzători acidului 2-cloropropionic (II-IX) în mediu de alcool metilic absolut în prezența metoxidului de sodiu, prin încălzirea la temperatura de reflux timp de 5 ore, după următoarea schemă de reacție (schema din fig.1).

Toți esterii acidului 2-(7'-teofilinil)-propionic (X-XVII) sînt substanțe solide, de culoare albă, cu puncte de topire nete.

Structura lor chimică a fost confirmată prin analiză elementară C, H, N și analiză spectrală în IR (tabelul II).

Partea experimentală

2-(7'-Teofilinil)-propionatul de metil (X)

În 100 ml alcool metilic absolut se solvă 2,3 g sodiu metalic, se adaugă 19,8 g (0,1 mol) teofilină și se încălzește la reflux 30 minute, după care se adaugă 15 g (1,11 mol) 2-clorpropionat de metil și se continuă încălzirea în aceleași condiții 5 ore. Masa de reacție se filtrează fierbinte, se răcește iar precipitatul format se filtrează și se usucă la temperatura camerei. Cantitatea obținută : 20 g.

După purificare prin recristalizare din alcool etilic, p.t. = 280° C. Este solubil în apă, alcool etilic 50°, dimetilformamidă, solubil la cald în alcool etilic 95°, insolubil în acetonă, clorură de metilen, cloroform.

În mod asemănător se obțin și compușii XI-XVII, a căror caracterizare fizico-chimică este prezentată în continuare.

- 2-(7'-Teofilinil)-propionatul de etil (compusul XI)

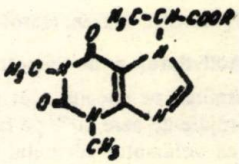
Substanță solidă de culoare albă, cu p.t. > 350°C, solubilă la rece în apă, greu solubilă în izopropanol, insolubilă în etanol, metanol, cloroform, acetonă, DMSO.

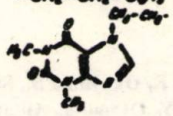
- 2-(7'-Teofilinil)-propionatul de n-butil (compusul XIII)

Substanță solidă de culoare albă, cu p.t. > 350°C, solubilă la rece în apă, greu solubilă la cald în etanol și metanol, solubilă la cald în DMF și

Tabelul II

Formulele de structură și rezultatele analizei elementare a esterilor acidului 2—(7—teofilinil)— propionic



Nr. comp	R	Formula Moleculară	Greutatea moleculară	Analiza elementară					
				găsit %			calculat %		
				C	H	N	C	H	N
X	$-CH_3$	$C_{11}H_{14}O_4N_4$	266,24	49,63	5,42	21,28	49,61	5,29	21,04
XI	$-C_2H_5$	$C_{12}H_{16}O_4N_4$	280,29	51,46	6,05	20,22	51,35	5,75	19,99
XII	$-CH(CH_3)_2$	$C_{13}H_{18}O_4N_4$	294,30	53,41	6,24	19,50	53,05	6,12	19,06
XIII	$n-C_4H_9$	$C_{14}H_{20}O_4N_4$	308,14	55,01	6,73	16,47	54,96	6,49	18,17
XIV	$-CH_2-CH(C_2H_5)-(CH_2)_3-CH_3$	$C_{18}H_{28}O_4N_4$	364,44	59,56	8,11	15,44	59,34	7,74	15,37
XV	$-CH_2-CH_2-O-C_2H_5$	$C_{13}H_{18}O_5N_4$	323,32	54,40	6,13	18,16	52,00	5,92	17,74
XVI	$-CH_2-CH_2-C_6H_5$	$C_{19}H_{20}O_4N_4$	356,18	60,81	5,76	16,04	60,69	5,61	15,72
XVII		$C_{19}H_{22}O_6N_8$	458,19	49,15	4,89	24,93	49,80	4,80	24,44

DMSO, insolubilă în benzen, cloroform, acetonă, eter etilic.

● 2-(7'-Teofilinil)-propionatul de 2-etilhexil (compus XIV)

Substanță solidă, de culoare albă, cu p.t. > 350°C, solubilă la rece în apă, greu solubilă în izopropanol, etanol diluat și propilenglicol, insolubilă în etanol 96°, metanol, cloroform, acetonă, DMSO.

● 2-(7'-Teofilinil)-propionatul de etoxietil (compus XV)

Substanță solidă, de culoare albă, cu p.t. > 350°C, solubilă la rece în apă, DMF și etanol diluat, insolubilă în clorură de metilen, cloroform, acetonă.

● 2-(7'-Teofilinil)-propionatul de feniletil (compus XVI)

Substanță solidă, de culoare albă, cu p.t. > 350°C, solubilă la rece în apă, solubilă la cald în DMF și DMSO, greu solubilă la cald în etanol și metanol, insolubilă în acetonă, benzen, cloroform.

● 2-(7'-Teofilinil)-propionatul de 7-etilteofilinil (compus XVII)

Substanță solidă, de culoare albă, cu p.t. > 350°C, solubilă la rece în apă, solubilă la cald în metanol și DMSO, greu solubilă în etanol, insolu-

bilă în DMF, acetonă, benzen, cloroform, eter etilic.

Activitatea antiinflamatoare

S-a determinat pe edemul acut produs cu suspensie de drojdie de bere 20% pe laba de șobolan. Determinarea volumului edemului inflamator s-a efectuat pletismometric la intervale diferite de timp: 90 minute și 150 minute. Evaluarea acțiunii antiinflamatoare s-a făcut comparativ cu fenilbutazona.

Pentru experiment s-au folosit șobolani de ambele sexe, cu greutăți cuprinse între 150-200 g, crescuți în condiții obișnuite de laborator.

Substanțele au fost administrate intraperitoneal în doze de 112,5 mg/kilocorp.

Toți compușii cercetați prezintă acțiune antiinflamatoare, deosebindu-se prin intensitate și durată.

Astfel, compușii X, XI și XIV prezintă o puternică acțiune antiinflamatoare la 90 minute cît și la 150 minute, iar compusul XII este puternic antiinflamator la 90 minute și mediu la 150 minute. Compușii XVI și XVII sînt antiinflamatoare medii și de scurtă durată, iar derivatul XIII prezintă slabe proprietăți antiinflamatoare.

CONCLUZII

1. Prin reacționarea teofilinei cu esteri ai acidului 2-cloropropionic în mediu de metanol absolut, în prezența metoxidului de sodiu au fost sintetizați 7 esteri ai acidului 2-(7'-teofilinil)-propionic.

2. Activitatea antiinflamatoare s-a determinat pe edemul acut produs cu suspensie de bere 20% pe laba de șobolan, comparativ cu fenilbutazona, constatîndu-se că durata și intensitatea acesteia este influențată de natura radicalului de la gruparea ester, cei mai activi fiind compușii al căror radical alchil are un volum mic.

BIBLIOGRAFIE

1. **Abas A., Meffin J.P** — Enantioselective disposition of 2-arylpropionic acid nonsteroidal anti-inflammatory drugs. IV Ketoprofen disposition J.Pharmacol Exp.Ther., 1987, 240, 2, 637-641

2. **Biagi G., Livi O., Scartoni V.** — Studies on 1,2,3-triazole derivatives as potential inhibitors of the cyclo-oxygenase, Farmacol, 1987, 42, 4, 285-297

3. **Bowmer C.J., Collis M.G., Yates M.S.** — Effect of adenosine antagonist 8-phenyltheophylline on glycerol-induced acute renal failure in the rat, Br.J.Pharmacol., 1986, 88, 205-212

4. **Cullen E.** — Novel anti-inflammatory agents, J.Pharm.Sci., 1984, 73, 5, 580-588

5. **Hayball J.P., Meffin J.P.** — Enantioselective disposition of 2-arylpropionic acid nonsteroidal anti-inflamatory drugs III. Fenoprofen disposition, J.Pharmacol. Exp. Ther., 1987, 240, 2, 631-636

6. **Higuchi S., Amanuma F., Okuyama S., Shioiri Y., Tanaka N., Arai I., Isobe Y., Otomo S., Aihara H., Amano T.** — Anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activities of new antiinflammatory compound, 2-(4-(3-methyl-2-butenyl)phenyl) propionic acid (TA), in experimental animals, Folia Pharmacol. Japon., 1987, 89, 269-277

7. **Hino K., Nakamura H., Kato S., Irie A., Nagai Y., Uno H.** — Nonsteroidal antiinflammatory agents. III. Synthesis of the metabolites of 10,11-dihydro-8, .-dimethyl-11-oxodibenz-(b,f)oxepin-2-acetic acid (Bermoprofen), Chem.Pharm.Bull., 1988, 36, 9, 3462-3467

8. **Nechifor M., Dănilă Gh.** — Metabolismul lipidelor biologic active - interacțiuni farmacologice, Ministerul Industriei Chimice - IPAC - București, 1984

9. **Nielsen-Kudsk J.E., Karlsson J.A., Persson C.G.A.** — Relaxant effects of xanthines a ..-receptor agonist and Ca^{2+} antagonists in guinea-pig tracheal preparations contracted by potassium or carbachol, Eur. J.Pharmacol., 1986, 128, 33-40

10. **Yamaguchi T., Hirose K., Nakamura Y., Sugeno K.** — The inhibitory activities of 480156-S and ist related compounds on prostaglandin synthetase, Folia Pharmacol., Japon., 1987, 90, 295-302

REFERAT

Nefrotoxicitatea și farmacocinetica cisplatinei la șobolani tineri și adulți

D.Appenroth, K.Winnefeld, H.Bräunlich
Biomed.Biochim.Acta, 1988, 47, 8, 791-797

Ca medicament anticanceros, activ față de varietatea largă de tumori solide, cisplatina, folosită mai ales la adulți, a început să-și lărgească utilizarea și în oncologia pediatrică.

Nefrotoxicitatea, demonstrată atît prin studii experimentale pe animale cît și în clinica umană, ar favoriza limitarea întrebuințării clinice a acestui valoros medicament citostatic, dar, bazîndu-se pe experimente anterioare, autorii încearcă să dovedească mai slaba nefrotoxicitate a cisplatinei la șobolanii tineri față de adulți.

La șobolani Wistar (vîrsta 10 și 55 de zile) s-a administrat, intraperitoneal, în doză unică, cisplatină 0,6 mg/100 g greutate corporală. S-au determinat: volumul urinar, p.aminohipuratul și excreția totală a proteinelor. Proteinele urinare au fost separate prin electroforeză pe gel de dodecil sulfat de poliacrilamidă sodică. Simptome importante de nefrotoxicitate (oligurie, reducerea excreției p.aminohipuratului, proteinuria crescută, modificări în compoziția proteinelor urinare) s-au observat la șobolanii adulți, la 17 ore după administrarea dozei de cisplatină. În schimb, la șobolanii tineri nu s-au observat, în acest interval de timp, semne distincte ale nefrotoxicității. Studiile asupra dependenței nefrotoxicității în funcție de timp au arătat că la șobolanii tineri modificările toxice apar la 6 ore după administrare, dar, la 72 de ore, revenirea la normal este aproape completă.

Silvia Chereches

Metode pentru studiul aspectului informațional al acțiunii medicamentelor

Aurelia Cristea, C. Georgescu

Laboratorul de farmacodinamie și de fizică, Facultatea de Farmacie, București

REZUMAT

Pentru a putea efectua cercetări de farmacologie informațională, am elaborat metode și am realizat aparatele adecvate asistate de calculator. Sînt descrise două astfel de metode, pentru studiul acțiunii medicamentelor asupra: 1. sindromului de agresiune informațională (S.A.I.), 2. proceselor informațional-decizionale.

SUMMARY

With the purpose of performing researches of informational pharmacology, authors have set up adequate computer assisted methods and devices. Two such methods are described, aimed at the study of drug action on : 1. the informational agression syndrome (I.A.S.) and 2. the informational-decisional processes.

Considerînd medicamentele ca semnale ce acționează deci prin intermediul informației, mesajul semnalului medicamentos fiind codificat în structura lui chimică și recepționat de organism ca sistem cibernetic, am abordat farmacologia din punct de vedere cibernetic și informațional (1,2).

În acest context, pe lîngă considerentele de ordin teoretic (3,4), am discutat și necesitatea punerii la punct a unei metodologii adecvate de cercetare (5).

Am arătat că farmacologia experimentală va trebui să conceapă o *metodologie cibernetică și informațională*, ca un capitol nou și de perspectivă în screening-ul farmacologic, în scopul cercetării acțiunii medicamentelor asupra:

- mecanismelor de reglare cibernetică și sistemelor de comunicație ale organismului;
- informației purtate de endosemnalele biologice;
- proceselor de superizare;
- proceselor informațional-decizionale.

De asemenea, farmacologia experimentală ar trebui să-și îndrepte atenția și spre metodologia etologică și zoosemiotică, în care informația și comunicarea de informație sînt surprinse prin efectele spectaculoase în declanșarea unor reacții comportamentale, reactualizîndu-se astfel farmacologia experimentală clasică pe baze moderne, privind experimentul bazat pe principiile pavloviene, prin prisma principiilor cibernetice-informaționale.

În sinteză, evidențiem faptul că farmacologia va trebui să-și extindă cercetările în sensul studierii acțiunii medicamentelor nu numai asupra substanței și energiei organice, ci și asupra celei de a treia forme de manifestare a materiei care este informația.

În literatura de specialitate am găsit foarte puține metode și aparate adecvate pentru cercetarea aspectului informațional al acțiunii medicamentelor.

Astfel, se utilizează o metodă și un dispozitiv simplu (Open-Field test, Hall, 1934) pentru studiul comportamentului de explorare și reactivității emoționale la animale (6).

S-a elaborat o metodă și un sistem de aparate pentru comunicare extraverbală la om, destinate studiilor în psihiatrie. Este o metodă de diagnostic medical și urmărire a eficienței farmacoterapiei și se bazează pe analiza automată a comportamentului uman nonverbal (7).

Există un brevet de invenție (O.S.I.M., 1987) pentru o metodă și un aparat realizate special în

vederea studierii influenței solicitărilor informaționale asupra organismului animal. Solicitarea informațională este realizată prin stimuli nespecifici luminoși și sonori (becuri, sonerie) și se urmărește influența acestora asupra constantelor biochimice din urina și sîngele recoltate de la animale supuse acestei solicitări (8,9,10).

A fost descris un model experimental de producere chiar a unui acces audiogenic de tip epileptic, indus la șoareci și șobolani prin stimuli acustici nespecifici de intensitate relativ înaltă (Ginsburg B.E., 1954), utilizat în farmacodinamia experimentală pentru studiul medicamentelor tranchilizante și antidepresive de tip IMAO (11).

Metodele originale

Avînd în vedere considerentele prezentate, am elaborat două metode originale pentru studiul aspectului informațional al acțiunii medicamentelor și anume:

I - metodă pentru inducerea sindromului de agresiune informațională la animale de laborator;

II - metodă pentru studiul proceselor informațional-decizionale la animalele de laborator.

Ulterior am realizat și aparatele corespunzătoare, asistate de calculator.

I. Metoda pentru inducerea sindromului de agresiune informațională (S.A.I.) la animale de laborator

Sindromul de agresiune informațională a fost descris la om (Restian A., 1969) (12).

În scopul inducerii S.A.I. la animalele de laborator, am făcut apel la pricipiul phonotaxiei (reacției la biosemnale acustice) cunoscut în etologie (știința care studiază comportamentul animal).

Am utilizat deci semnificația mesajului codificat într-un exosemnal biologic, reprezentat de "limbajul animal" acustic intraspecific (13).

Am aplicat astfel zoosemiotica în cercetarea farmacologică, exploatînd comunicarea de informație semnificativă, prin limbajul sonor animal și efectele ei spectaculoase în declanșarea unor reacții comportamentale.

S.A.I. realizat astfel reprezintă un model experimental unic în farmacologia experimentală, întrucît implică componenta afectivă a psihicului animal, putînd fi comparabil cu o traumă psihică la om.

Comanda aleatorie a emisiunii biosonore nociceptive a fost realizată de *calculator* (14).

Am observat și delimitat două faze distincte ale S.A.I.: faza I informațională și faza a II-a postinformațională. Am emis o ipoteză asupra mecanismului fiziopatogenic implicat în generarea S.A.I., mecanism bazat pe interacțiile informaționale între sistemul adrenergic "de alarmă" și sistemul opioid endogen modulator (15).

Pe modelul experimental informațional reprezentat de S.A.I., am studiat acțiunea unor medicamente, atît în sensul interferenței lor cu informația agresională incriminată în patogenia S.A.I., cît și în cel al eficienței acestor medicamente în farmacoprofilaxia sau în farmacoterapia S.A.I. (16).

II. Metoda pentru studiul proceselor informațional-decizionale la animale de laborator

Procesele informațional-decizionale influențează atît reglarea comportamentului, cît și chiar funcționarea organelor interne. Iar aceste procese informațional-decizionale sînt influențate de o serie de factori, printre care se află și medicamentele.

Pornind de la aceste considerente, am încercat punerea la punct a unei metode de studiu. Principiul metodei realizate constă în urmărirea comportamentului decizional de explorare liberă spațio-temporală a unui spațiu închis necunoscut pentru animal.

La informația de bază dată animalului de experiență, reprezentată de noutatea spațiului necunoscut, se mai pot asocia și alte informații. Astfel sînt stimulii nespecifici luminoși și sonori, sau semnale specifice, reprezentate, de exemplu, de hrană.

Aparatul, adecvat metodei și asistat de calculator, înregistrează traiectoria animalului în spațiul închis și histograma acestei traiectorii, distanța totală parcursă, viteza de deplasare, intervalele de timp în care animalul staționează. Aceste mărimi sînt afișate de calculator prin niște parametri (17).

Pe baza acestor parametri se calculează un coe-

ficient de inhibiție și coeficienți de stimulare.

Metoda și aparatul adecvat sînt calitativ superioare față de metodele și dispozitivele de actometrie și actografie utilizate în farmacodinamia experimentală pentru studiul medicamentelor cu acțiune la nivelul S.N.C.

Cercetînd influența unor medicamente asupra proceselor informațional-decizionale studiate cu această metodă, am putut stabili indici caracteristici de stimulare și de inhibiție (18).

În concluzie, atît pe baza considerentelor teoretice avansate cît și în urma rezultatelor obținute prin cercetările pe care le-am efectuat deja utilizînd metodele și aparatele prezentate, putem nu numai afirma, dar și confirma următoarea idee: pentru a cunoaște mai complex modul ascuns de acțiune al medicamentelor, este necesar ca farmacologia să parcurgă un drum în sens invers, de la cunoașterea analitică biochimică la cea sistemică integrativă, cibernetică și informațională.

BIBLIOGRAFIE

1. **Cristea Aurelia** — Farmacologia cibernetică, A III-a Conferință Națională de Cibernetică, București, 3-4 oct.1985, vol.rezum. p.54

2. **Cristea Aurelia** — Pentru o farmacologie cibernetică și informațională, Congresul Național de Farmacie, București, 28-30 sept. 1989, vol.rezum. p.330-331; text integral în Practica farmaceutică, București, 1990

3. **Cristea Aurelia** — Interferențe ale medicamentelor cu semnalele biologice, Sesiunea Academiei Române, Secția de Științe Tehnice, "Semnalul biologic", București, 4 iulie 1986

4. **Cristea Aurelia** — Raportul dintre contrariu și similar în reglarea sistemelor biocibernetice, Al IV-lea Colocviu de Sisteme-Modele-Informatică și Cibernetică, București, 19-20 oct. 1987; vol.rezum. p.86

5. **Cristea Aurelia** — Metodologia informațională în farmacologia experimentală, A XI-a Sesiune Științifică a Academiei de Științe Medicale, "Aspecte actuale și de perspectivă ale cercetărilor de farmacologie", București, 23-24 oct. 1986; Buletinul Academiei de Științe Medicale 1-2, 1987, p.37

6. **Dobre V., Constantinescu Carmen, Turcu Elena** — The influence of age and Gerovital H_3 treatment on the exploratory behaviour and emotional reactivity of wistar rats, Rom., J.Gerontol. Geriatr., 1981, 2, 313-320

7. **Enătescu Virgil** — Comunicarea extraverbală, Editura Dacia, Cluj-Napoca, 1987

8. **Restian A., Daghie V., Nicolau Nadia, Borza L.** — Metodă și aparat pentru studiul influenței solicitărilor informaționale asupra organismului, Brevet O.S.I.M. 1987

9. **Restian A., Daghie V., Nicolau Nadia** — Influența solicitărilor informaționale asupra secreției de catecolamine, Congresul Național de Fiziologie, București, 1986, vol. rezum. p.88

10. **Restian A.** — Influența suprasolicitării informaționale asupra colesterolemiei, Rev. Med.Chir., Iași, 1978, 2, 305-308

11. **Busnel R.G.** — Acoustic bahaviour of animals, Elsevier Publishing Company, New York, 1963

12. **Restain A.** — Le syndrome d'agression informationnelle, Agressologie, Paris, 1969, 2, 85-92

13. **Cristea Aurelia, Popa-Văduva Gabriela** — Sindrom de agresiune informațională provocat de "limbajul animal", Sesiunea Academiei Române, Secția Științe Tehnice, "Semnalul biologic", București, 4 iulie 1986

14. **Cristea Aurelia, Georgescu C., Constantinescu Ctin.** — Metodă și aparata comandat de calcula-

tor, pentru cercetarea efectelor semnificative, purtate de "limbajul animal", asupra organismului viu și influențării acestor efecte prin medicamente și diverse substanțe, Cere de brevet de invenție, O.S.I.M., nr.141.244/11.08.1989

15. **Cristea Aurelia, Restian A.** — Implications of endogenous opioids in the informational aggression syndrome, Int. J. Neurosci., 1988, 38, 1,2, 39-44

16. **Cristea Aurelia, Popa-Văduva Gabriela** — Farmacoterapia sindromului de agresiune informațional (SAI), Psihiatria, Buc., 1991

17. **Cristea Aurelia, Georgescu C., Dobrescu D., Mihai D., Constantinescu Ctin.** — Metodă și aparat asistat de calculator pentru studiul proceselor informațional-decizionale și efectelor medicamentelor și altor substanțe asupra acestor procese. Cerere de brevet de invenție O.S.I.M. 137,682/10.01.1989

18. **Cristea Aurelia, Georgescu C., Costea V.** — Cercetări privind efectul unor medicamente asupra proceselor informațional-decizionale, Farmacia, Buc., 1991.

REFERAT

Acțiunea inhibitorilor ciclooxigenazei (COX) și lipooxigenazei (LOX) precum și a epuratorilor de radicali liberi ai oxigenului (OFRs) în vasodepresia produsă de inflamație

Ch.Kuhn, H.Bekemeier, R.Hirschelman, A.S.Giessler
Biomed.Biochim.Acta, 1988, 47, 10/11, 320-323

În lucrări anterioare (Biomed.Biochim.Acta, 1984, 43, 296-299) s-a constatat că vasoreactivitatea sistemică este scăzută în unele modele de inflamație la șobolan, șoarece și cobai și că această reducere a vasoreactivității este cauzată, aparent, de mediatorii vasodepresanți remiși la locul inflamației în circulația generală. Printre acești mediatori vasodepresanți sînt, evident, prostaglandinele leucotrienele și, posibil, și radicalii liberi ai oxigenului, care pot fi produși prin injectarea sau perfuzarea de prostaglandine și leucotriene. Prin urmare, se poate presupune că inhibitorii de prostaglandine și/sau biosinteza leukotrienelor ca și radicalii liberi ai oxigenului ar putea fi utilizați pentru a preveni vasodepresia la animale.

S-a investigat activitatea vasoprotectivă a inhibitorilor de ciclooxigenază (diclofenac, piroxicam, indometacin, aspirină) și a inhibitorilor de lipooxigenază (acidul norhidroguaiaretic etc.) sau a BW 7550, ca și a epuratorilor de radicali liberi ai oxigenului (manitol, etanol, tiouree, vitamina E), *in vitro* pe picior izolat de șobolan, după ce animalul a fost *in vivo* iradiat cu UV și după provocarea de antigeni la șoarece și șobolan. Rezultatele arată că vasodepresia este prevenită în special de epuratorii de radicali liberi ai oxigenului, antioxidanți, inhibitori de lipooxigenază și aspirină, dar nu și de inhibitori de ciclooxigenază.

Silvia Chereches

2-Alchil(arilamino)-5-(4'-(arilsulfonil)-fenil)-1,3,4-tidiazoli

Ioana Şaramet, Maria Negoi, S. Neagoe, Elena Bădău

Facultatea de Farmacie, U.M.F. Bucureşti
Facultatea de Chimie, Institutul Politehnic Bucureşti
Institutul de Petrol-Gaze, Ploieşti

REZUMAT

Folosind reacţia de ciclizare a 1-(4'-(arilsulfonil)-benzoil)-4-alchil(aril) tiosemicarbazidelor în acid sulfuric s-au obţinut noi compuşi din clasa 1,3,4-tiadiazolului, 2-alchil(aril) amino-5-(4'-(fenilsulfonil)-fenil)-1,3,4-tiadiazoli.

Confirmarea structurii moleculare a acestor compuşi a fost făcută prin analiză spectrală în infraroşu, ultraviolet şi rezonanţă magnetică protonică.U

SUMMARY

By means of the cyclization reaction of the 1-(4'-(arylsulfonyl)-benzoil)-4-alkyl (aryl)-thiosemicarbazides in sulfuric acid, new compounds of the 1,3,4-thiadiazole class were obtained: the 2-alkyl-(aryl)-amino-5-(4'-(phenylsulfonyl)-phenyl)-1,3,4 -tiadiazoles.

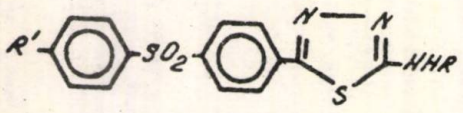
The molecular structure of these compounds was confirmed by spectral analysis in infrared, ultraviolet and proton magnetic resonance.

Introducere

Tiadiazolii, şi în mod special derivaţii cu nucleu 1,3,4-tiadiazolic, substituiţi în poziţia 2 cu grupe amino- sau alchilamino, au fost studiaţi mai ales pentru activitatea lor insecticidă (1-2), antibacteriană (2-5), antifungică (5-7), antivirală (8-9), antiinflamatoare (18).

Avînd în vedere aceste date precum şi indicaţiile din literatură privind acţiunea farmacodinamică a unor compuşi conţinînd grupa difenilsulfonă, ca şi unele cercetări anterioare în acest domeniu (11,12), s-a urmărit reunirea celor două centre farmacofore, nucleul 1,3,4-tiadiazolic substituit cu grupa alchilamino şi restul de difenilsulfonă într-o singură moleculă, cu formula generală redată în fig.1.

Fig.1



Obţinerea amino- sau alchilamino-1,3,4,-tiadiazolilor se realizează în principal pe trei căi:

a) prin ciclizarea aciltiosemicarbazidelor (13);

b) prin substituţia nucleofilă a 2-halogeno sau 2-alchilsulfonil-1,3,4-tiadiazolilor cu amoniac sau amine (14);

c) prin aminarea directă a nucleului 1,3,4-tiadiazolic (15).

Aciltiosemicarbazidele se obţin frecvent prin reacţia tiosemicarbazidelor cu:

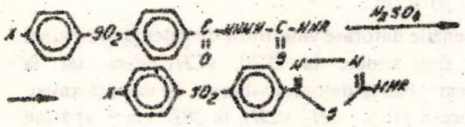
- acizi carboxilici (16);
- cloruri ale acizilor (17);
- ortoesteri (18);
- iminoeteri (19);
- prin adiţia nucleofilă a hidrazidelor la izotiocianaţi de alchil sau aril (20).

Rezultate și discuții

Sinteza 2-alchil(aril)amino-5(4'-(fenilsulfonil)-fenil)-1,3,4-tiadiazolilor

Pentru sinteza acestor compuși s-a folosit reacția de ciclizare în mediu de acid sulfuric a 1-(4'-(aril-sulfonil)-benzoil)-4-alchil(aril)tiosemicarbazidelor,

Fig.2



X = H, Cl, Br R = C_2H_5, $CH_2C_6H_5$

mecanismul probabil al acestei reacții fiind discutat anterior (11) (fig.2).

Materiile prime, tiosemicarbazidele corespunzătoare s-au obținut prin reacția hidrazidelor acizilor 4-arilsulfonil-benzencarboxilici cu izotiocianați de alchil sau aril.

1,3,4-tiadiazolii sintetizați sînt substanțe solide, cristaline, de culoare albă. Temperaturile de topire, randamentele și rezultatele analizei elementare pentru acești compuși sînt prezentate în tabelul I.

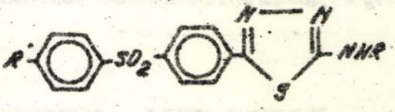
Structura moleculară dedusă din ecuațiile de sinteză a fost dovedită prin analiză spectrală în IR, UV și 1H-RMN.

Spectre de rotație-vibrație

Din analiza spectrelor IR rezultă că principala dovadă în favoarea structurii acestor compuși este absența din spectru a benzilor de absorbție datorate vibrațiilor de valență $\nu C{=}O$ din domeniul 1690-1680cm^{-1} prezente în aciltiosemicarbazide, din care

Tabelul I

2—Alchil(aril)amino—5—[4'—(arilsulfonil)—fenil]—1,3,4—tiadiazoli



Nr. compus	X	R	T.t. °C Solvent recristalizare	Randament %	Formula moleculară M	C% calc. găsit	H% calc. găsit	N% calc. găsit
0	1	2	3	4	5	6	7	8
I	H	C_2H_5	205 metanol	82,55	$C_{16}H_{15}N_3O_2S_2$ 345,43	55,63 56,00	4,47 4,72	12,16 12,10
II	Cl	C_2H_5	210 metanol	85,00	$C_{16}H_{14}ClN_3O_2S_2$ 379,88	50,58 50,78	3,71 3,80	11,06 11,20
III	Br	C_2H_5	218 metanol	84,00	$C_{16}H_{14}BrN_3O_2S_2$ 424,34	45,28 45,40	3,25 3,50	9,90 10,10
IV	H	$CH_2C_6H_5$	222 metanol	68,00	$C_{21}H_{17}N_3O_2S_2$ 407,50	61,89 62,10	4,20 4,35	10,31 10,50
V	Cl	$CH_2C_6H_5$	238 DMF—H_2O	71,00	$C_{21}H_{16}ClN_3O_2S_2$ 441,94	57,06 57,50	3,64 3,80	9,50 9,60
VI	Br	$CH_2C_6H_5$	255 DMF—H_2O	70,00	$C_{21}H_{16}BrN_3O_2S_2$ 486,41	51,85 51,90	3,52 3,60	8,63 8,75

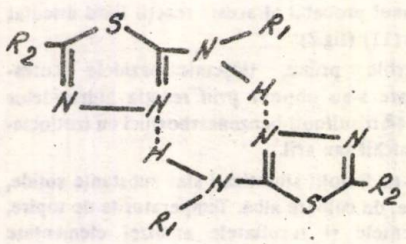


Fig.3

tiadiazolii s-au obținut prin ciclizare.

Este caracteristică pentru structura acestor compuși banda de absorbție situată între 3280-3200cm^{-1}, atribuită vibrațiilor de valență a legăturii NH, νNH. Deplasarea maximului de absorbție spre frecvențe mai mici este determinată de existența asociațiilor moleculare prin legături de hidrogen, avînd structura redată în fig.3.

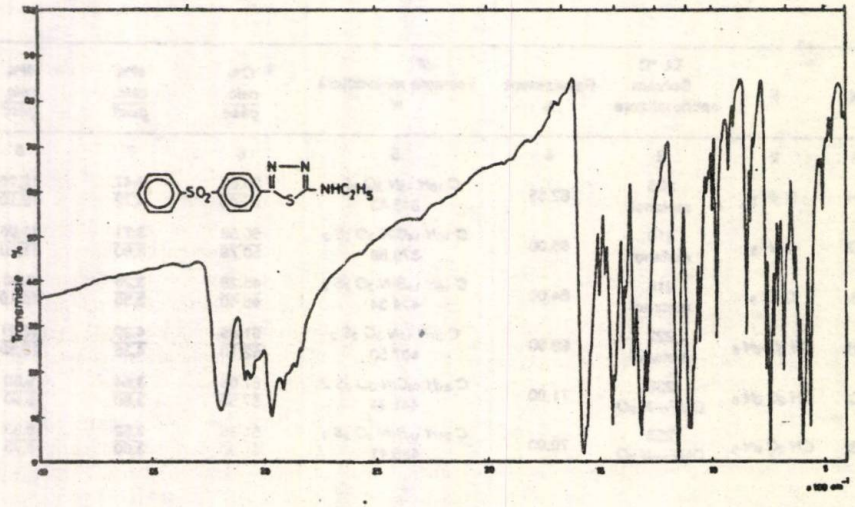
Existența legăturilor de hidrogen în compuși de acest tip este descrisă în literatură (21).

Din fig.4, în care este prezentat spectrul în IR al 2-etilamino-5-(4'-(fenilsulfonil)-fenil)-1,3,4-tiadiazolului, se observă benzi de absorbție caracteristice principalelor unități structurale ale moleculei la: 3200 cm^{-1}, banda de absorbție datorată vibrației de valență a grupei NH, νNH. Vibrațiile νCH ale nucleelor aromatice determină apariția de benzi la 3090, 3070 cm^{-1}.

Benzile datorate vibrațiilor de valență ale grupei CH_3 sînt situate la 2970, νCH_3 asim. iar la 2930cm^{-1} banda datorată vibrației de valență antisimetrice a grupei CH_2, νCH_2, la 2870 cm^{-1}, aparînd o singură bandă datorată vibrațiilor de valență simetrice ale grupei CH_3 și CH_2.

Vibrația $\nu C{=}C$ a scheletului benzenic produce o absorbție intensă la 1595 cm^{-1}, fiind însoțită de alte

Fig.4 **Spectrul IR al 2-etilamino-5-(4'-(fenilsulfonil)-fenil)-1,3,4-tiadiazolului, KBr.**



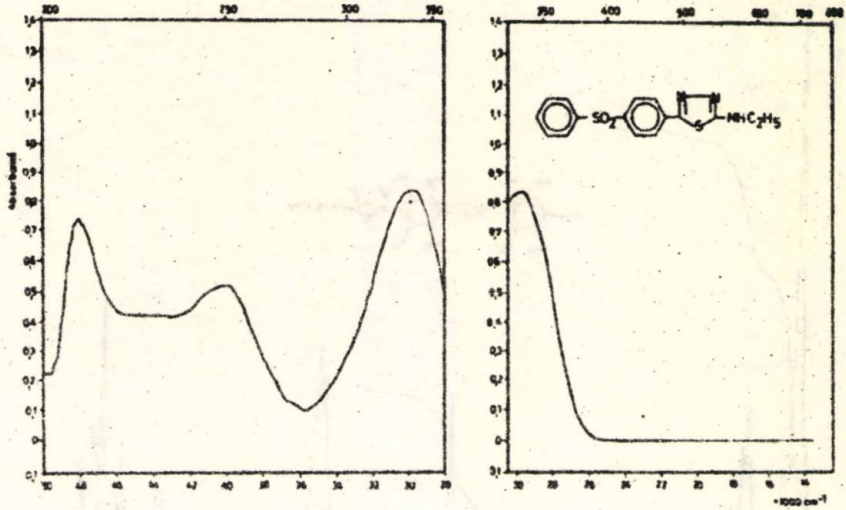


Fig.5 Spectrul UV al 2-etilamino-5-(4'-(fenilsulfonil)-fenil)-1,3,4-tiadiazolului în metanol absolut

două absorbții la 1495 și 1465 cm^{-1}.

La 1330 cm^{-1} apare banda de absorbție datorată vibrației de valență antisimetrice a grupei SO_2, νSO_2 asim., iar la 1165 cm^{-1}, banda de absorbție datorată vibrației de valență simetrice a aceleeași grupe.

La 805 cm^{-1} apare o bandă datorată vibrațiilor de deformație νC-H caracteristică nucleului benzenic monosubstituit, iar la 710 și 700 cm^{-1} benzi de vibrație caracteristice nucleului benzenic p-disubstituit.

Spectre de excitație electronică

Spectrele UV ale tiadiazolilor sintetizați prezintă trei benzi late de absorbție la 208-210, 248-252 și 336-340 nm.

În fig.5 este prezentat spectrul UV al 2-etilamino-5(4'-fenilsulfonil)-fenil)-1,3,4-tiadiazolului, conținînd benzi de absorbție la λ max=208 nm (ε=19.371), 250 nm (ε=13.743) și 338 nm (ε=21.989).

Benzile de la 208 nm și 250 nm pot fi atribuite tranzițiilor de tip Π—Π^* din cele două nuclee benzenice. Banda de la 338 nm se datorește probabil tranzițiilor Π—Π^* din inelul tiadiazolic. Situarea acestei benzi la valori mari pentru λ max se datorește conjugării extinse între cele două nuclee benzenice legate prin grupa sulfonil și nucleul aromatic 1,3,4-tiadiazolic. Prin această conjugare crește densitatea electronică în nucleu și, ca urmare, tranziția electronică se poate realiza cu energii mai mici, deci absorbția are loc la lungimi de undă mai mari. Concomitent cu această deplasare se constată și o identificare a absorbției.

Prezența auxocromului amino substituit cu grupe alchil donoare de electroni produce, de asemenea, un efect (slab) batocrom prin conjugarea electronilor neparticipanți de la atomul de azot cu

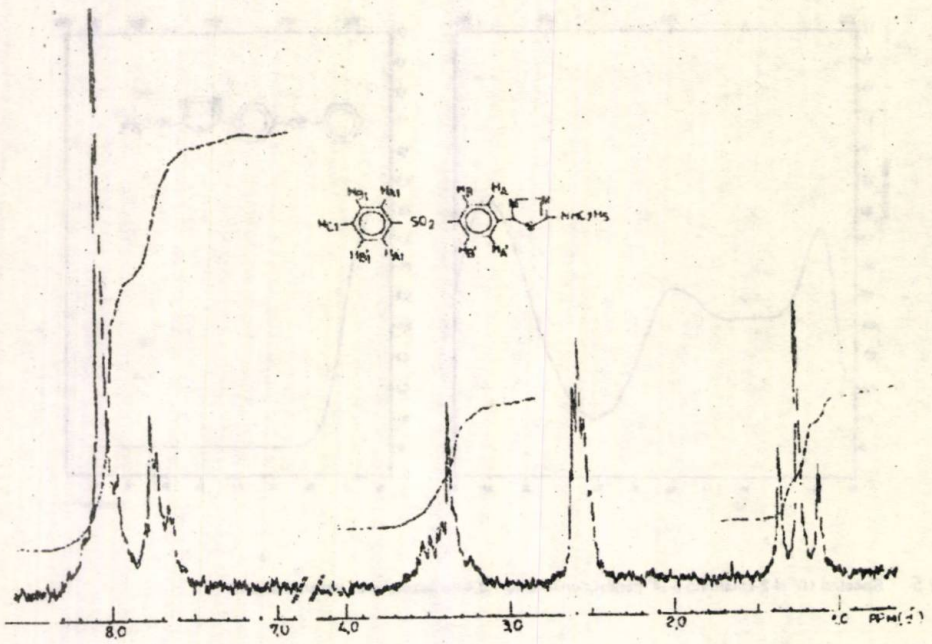


Fig.6 Spectrul ^{1}H—RMN al 2-etilamino-5-(4'-(fenilsulfonil)-fenil)-1,3,4-tiadiazolului în DMSO—d_6 TMS intern.

electroni Π ai nucleului aromatic heterociclic în comparație cu aminoderivații nesubstituiți la azot.

Spectre de rezonanță magnetică protonică

În spectrul 1H-RMN al 2-etilamino-5-(4'-(fenilsulfonil)-fenil)-1,3,4-tiadiazolului (fig.6) în soluție de DMSO-d_6, protonii grupei fenilen au aceeași deplasare chimică și apar sub forma unui singlet la δ = 8,08 ppm.

Protonii grupei fenilsulfonil dau un spectru caracteristic, format din două grupuri complexe de semnale în domeniile δ=7,57 - 7,85 ppm ($H_{B'}$,$H_{B''}$, și $H_{C'}$) și 7,93 - 8,20 ppm pentru $H_{A'}$,$H_{A''}$. Rezonanța grupei metil din radicalul NH-etil apare normal, sub forma unui triplet la δ = 1,23 ppm și I CH_3—CH_2 = 7,3 ppm..

În domeniul caracteristic grupei N-CH_2 apare un multiplet complex care prin integrare corespunde la trei protoni. Prin adăugare de urme de acid trifluoracetic, spectrul se simplifică foarte mult în acest domeniu și apare sub forma cuartetului caracteristic grupei N-CH_2 (fig.7).

Cel de al treilea proton care apărea în acest domeniu a fost deplasat ca urmare a reacției de schimb cu acidul trifluoracetic deuterat, TFA-d_1 la δ=11,37 ppm. Aceasta dovedește prezența protonului mobil legat de azotul exociclic.

În absența acidului trifluoracetic, protonul aminic este asociat cu DMSO-d_6 utilizat ca solvent și ca

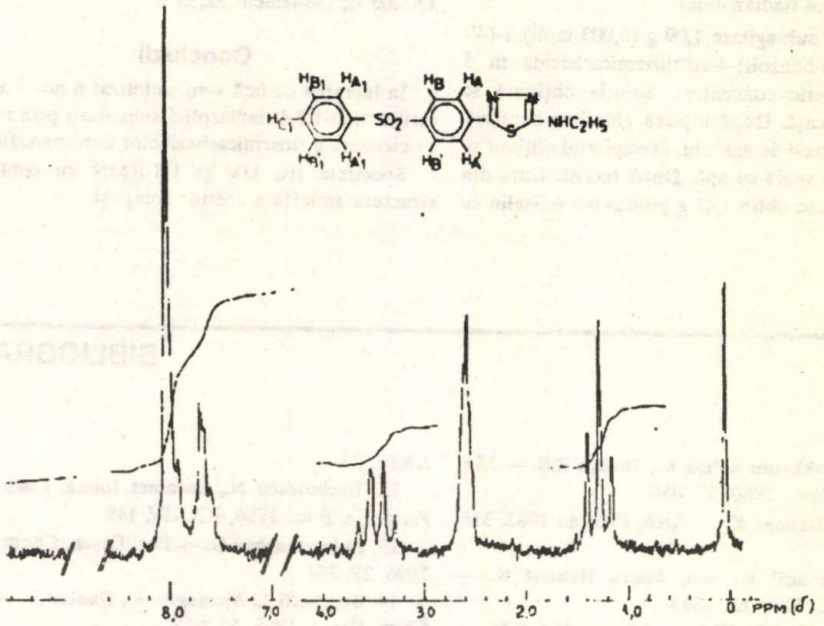


Fig.7 Spectrul ^{1}H—RMN al 2-etilamino-5-(4'-(fenilsulfonil)-fenil)-1,3,4-tiadiazolului în DMSO—d_6 + TFA—d_1, TMS intern.

urmare se creează condițiile pentru apariția unei cuplări vicinale cu protonii grupei metilenice vecine. Dat fiind că în aceste condiții (soluție în DMSO-d_6) rezonanța protonului aminic apare în același domeniu cu cea a protonilor metilenici, diferența lor de deplasare chimică este mică și în acest domeniu vom avea de fapt partea AB_2 a unui spectru de tip AB_2X_3. Aceasta explică complexitatea mare a multipletului centrat la $\delta = 3{,}42$ ppm, care se observă experimental. Justețea acestei interpretări este dovedită de faptul că în prezența de TFA-d_1 un proton din acest multiplet este deplasat (la $\delta = 11{,}37$ ppm) ca urmare a schimbului izotopic, fiind suprimat astfel cuplajul vicinal al protonului aminic cu protonii grupei metilenice. Aceasta permite ca în spectrul efectuat în prezență de TFA-d_1 să se observe la $\delta = 3{,}42$ ppm cuarterul caracteristic pentru grupa metilenică.

Partea experimentală

- Sinteza 1-(4'-(Fenilsulfonil)-benzoil)-4-etiltiosemicarbazidei

Se refluxează timp de 4 ore 5,53 g (0,02 moli) hidrazidă a acidului difenilsulfon-4-carboxilic și 1,74 g (0,02 moli) izotiocianat de etil în 25 ml alcool etilic absolut. Se îndepărtează prin distilare majoritatea solventului, se răcește amestecul de reacție și se filtrează precipitatul. Se recristalizează din alcool metilic. Se obțin 6,5 g produs cristalin alb cu T.t. 220°C; randament 89,53%.

- Sinteza 2-etilamino-5-(4'-(fenilsulfonil)-fe-

nil)-1,3,4-tiadiazolului

Se dizolvă sub agitare 1,09 g (0,003 moli) 1-(4'-(fenilsulfonil)-benzoil)-4-etiltiosemicarbazidă în 5 ml acid sulfuric concentrat. Soluția obținută se toarnă pe gheață. După topirea gheții se neutralizează cu hidroxid de amoniu. Precipitatul obținut se filtrează și se spală cu apă. După recristalizare din alcool metilic se obțin 1,42 g produs alb cristalin cu T.t. 205°C; randament 82,53%.

Concluzii

În lucrarea de față s-au sintetizat 6 noi 3-alchil-(aril)amino-1,3,4-tiadiazoli 5-substituiți prin reacția de ciclizare a tiosemicarbazidelor corespunzătoare.

Spectrele IR, UV și 1H-RMN au confirmat structura aminică a acestor compuși.

BIBLIOGRAFIE

1. **Rambrakhyani Ashok K., Shulka R.S.** — J.Indian Chem. Soc., 1980, 57, 856
2. **Misra Henant K.** — Arch. Pharm., 1983, 316, 487
3. **Gupta anil K. Sen, Misra Henant K.** — J.Pharm. Sci., 1980, 69, 1313
4. **Hiremath S.P., Biradar J.S., Kudari S.M.** — J.Indian Chem. Soc., 1984, 61, 74
5. **Babu T., Veera Reddy A. Malla, Reddy V.Malla** — Indian Drugs, 1986, 24, 136
6. **Srivastava U., Pathak R.B., Bahel S.C.** — J.Indian Chem. Soc., 1981, 58, 822
7. **Pathak R.B., Srivastava U., Bahel S.C.** — Bokin Bobai, 1984, 12,73
8. **Maria Santus** — Acta Pol. Pharm., 1980, 37, 2930
9. **Bahadur Surendra, Singh Surendra P., Shulka Mahesh K.** — Arch. Pharm., 1982, 315, 312
10. **Pande K., Tangri K.K., Bhalla T.N., Barthwal J.P.** — Indian J. Pharm. Sci., 1983, 45, 226
11. **Saramet Ioana** — Farmacia, Buc., 1975, XXIII, 35
12. **Bărbulescu N., Saramet Ioana, Cocu F.** — Farmacia, Buc., 1986, XXXIV, 149
13. **Pulvermacher G.** — Ber. Disch. Chem. Ges., 1896, 29, 251
14. **Bacchetti T., Alemagna A., Danieli B.** — Ann. Chim. (Ital.), 1965, 55, 615
15. **Ranga Rao V., Srinivasan V.R.** — Indian J. Chem., 1970, 8, 509
16. **Tao E.V.P., Christie C.F.** — Org. Prep. Proced. Internat., 1975, 7, 179
17. **Dubenco R.G., Berzina I., Pelchis P.S.** — Zhur. Obshchei Kchim., 1963, 33, 274
18. **Sen Gupta A.K., Rambrakhyani A.K.** — J. Indian Chem. Soc., 1973, 50, 742
19. **Theus P.M., Weuffen W., Tiedt A.** — Arch. Pharm., 1986, 301, 401
20. **Postovski I.A., Veresceaghina I.N.** — Zhur. Obshchei Khim., 1956, XXVII, 2583
21. **Liljefors I.** — Org. Magn. Resonance, 1974, 6, 144.

Combinații complexe ale cobaltului cu peniciline β—lactamice

Victoria Aldea, Maria Brezeanu, D.Boroș

Facultatea de Farmacie, București
Facultatea de Chimie, București
Oficiul Farmaceutic nr.1, București

REZUMAT

S-a obținut o serie de patru combinații complexe ale cobaltului cu: meticilină, oxacilină, cloxacilină, carbenicilină, necitate în literatură.

Compușii obținuți au fost caracterizați prin analiză chimică elementară, măsurători de conductivitate electrică moleculară, spectre electronice, spectre de vibrație; de asemenea au fost efectuate testări microbiologice.

Pe baza datelor obținute s-au propus formulări de structură pentru combinațiile complexe prezentate.

SUMMARY

A series of four complex combinations of cobalt with meticillin, oxacillin and carbenicillin, not mentioned in the literature, was obtained.

The compounds obtained were characterized by an elementary chemical analysis, measurements of molecular electric conductivity, electronic spectra, vibration spectra; biological tests were performed, too.

On the basis of the data obtained, structure formulations for the complex combinations mentioned were proposed.

Folosind drept liganzi: meticilina, cloxacilina, oxacilina și carbenicilina, iar ca ion metalic Co^{2+}, am reușit să obținem și să caracterizăm o serie de combinații complexe, care corespund următoarelor tipuri generale:

Co (meticilină)

CoL_2 (L = cloxacilină, oxacilină, carbenicilină)

Pentru fiecare ligand folosit, sinteza combinațiilor a fost efectuată în condiții diferite în ceea ce privește:

- raportul componentelor;
- natura anionului X^-;
- temperatura.

Din analiza rezultatelor obținute în corelare directă cu compoziția combinațiilor separate se desprind următoarele concluzii:

a) compoziția combinațiilor separate în sistemele studiate este independentă de raportul antibiotic/Co^{2+} (care a variat de la 1:2 la 1:3);

b) datorită faptului că anionul sării nu intervine în compoziția combinațiilor se obține aceeași combinație, indiferent de sarea de cobalt utilizată: clorură, sulfat, azotat sau acetat;

c) efectuînd sintezele la diferitele temperaturi (20, 30, 40 °C) s-a constatat că acest factor nu influențează natura combinației.

Combinațiile obținute au fost caracterizate prin determinări de conductivitate electrică moleculară, spectometrie de infraroșu, spectrometrie electronică în reflexie și prin testări ale acțiunii antimicrobiene.

Conductivitate electrică moleculară

În scopul confirmării formulării atribuite compușilor studiați au fost efectuate determinări de conductivitate electrică moleculară.

Rezultatele au fost interpretate pe baza datelor existente în literatură, referitoare la limitele între care se încadrează valorile conductivității pentru diferite tipuri de electroliți (1).

Tabelul I

Conductivități electrice moleculare

Combinația	Λ *in ohmi*$^{-1}$ *cm*^{2} *mol*$^{-2}$ *in DMF*	*in metanol*	Tipul electrolitului
Co(*meticilina*)$_3$	3,2	13,5	neelectrolit
Co(*cloxacilina*)$_2$	12	20	neelectrolit
Co(*oxacilina*)$_2$	11	22	neelectrolit
Co(*carbenicilina*)$_2$	28,7	15,2	neelectrolit

În tabelul I sînt prezentate valorile conductivității electrice moleculare obținute folosind soluții în metanol și dimetilformamidă.

Din examinarea acestor date se ajunge la concluzia că aceste combinații sînt de tip neelectrolit.

Spectre electronice

Caracteristic combinațiilor complexe ale cobaltului (II) este faptul că în spectrele electronice ele prezintă o bandă între 500-550 nm pentru înconjurări octaedrice și între 600-700 nm o bandă intensă pentru înconjurări tetraedrice. Datorită acestor benzi este posibilă diferențierea speciilor tetracoordinate de cele hexacoordinate (fig.1).

Pentru combinațiile complexe ale cobaltului (II) cu structură octaedrică se pot prevedea teoretic trei benzi de absorbție, distribuite tranzițiilor:

$$\nu_1 \quad {}^4T_{2g} \leftarrow {}^4T_{1g}$$

$$\nu_2 \quad {}^4A_{2g} \leftarrow {}^4T_{1g}$$

$$\nu_3 \quad {}^4T_{1g} \leftarrow {}^4T_{1g}$$

Banda atribuită tranziției ν_1 apare în domeniul infraroșu apropiat (8000-10000 cm^{-1}), iar benzile caracterizate prin ν_2 și ν_3, în domeniul vizibil (2).

Banda atribuită tranziției ${}^4T_{1g}(P) \leftarrow {}^4T_{1g}$ care apare la cca 20000 cm^{-1} este mai intensă, iar cea atribuită tranziției ${}^4A_{2g} \leftarrow {}^4T_{1g}$ (tranziție care presupune excitarea simultană a doi electroni) este cea mai slabă.

Din examinarea spectrelor electronice în reflexie, înregistrate pentru combinațiile

Fig.1 Diagrama Tanabe—Sugano pentru ionul d^7.

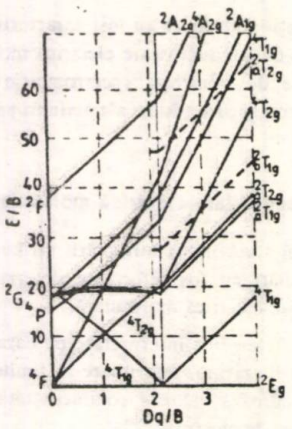
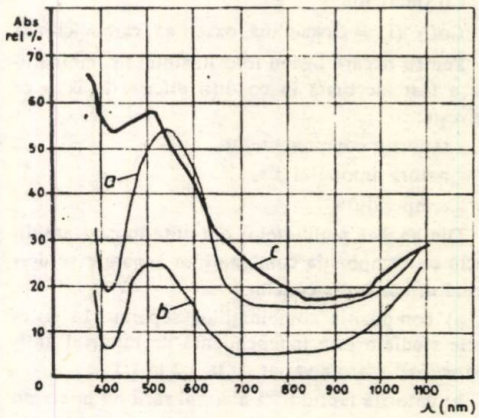


Fig.2 Spectre electronice ale combinațiilor CoL$_2$ a) Co (*oxacilin*)$_2$; b)Co (*cloxacilin*)$_2$; c)Co (*carbenicilin*)$_2$.



Co(met) $_3$; Co(oxa) $_2$; Co(clox) $_2$; Co(carb) $_2$ şi prezentate în fig.2, se ajunge la concluzia că structura cea mai probabilă a acestor combinaţii este cea octaedrică de tip spin minim.

Benzile care apar în spectrele acestor combinaţii pot fi atribuite după cum urmează:

- benzile care apar la: 520 nm (19230 cm^{-1}) în spectrul combinaţiei Co(*carb*)$_2$;
- 530 nm (18980 cm^{-1}) în spectrul combinaţiei Co(*clox*)$_2$;
- 540 nm (18580 cm^{-1}) în spectrul combinaţiei Co(*oxacil*)$_2$;
- 545 nm (18350 cm^{-1}) în spectrul combinaţiei Co(*met*)$_3$, tranziţiei $^4T_g(P) \leftarrow {}^4T_g$
- benzile care apar la:
- 630 nm (16000 cm^{-1}) în spectrul combinaţiei Co(*clox*)$_2$;
- 630 nm (16000 cm^{-1}) în spectrul combinaţiei Co(*carb*)$_2$;
- 610 nm (16390 cm^{-1}) în spectrul combinaţiei Co(*met*)$_3$, tranziţiei $^4A_2 \leftarrow {}^4T_g$

Banda corespunzătoare tranziţiei ν_1 $^4T_2 \leftarrow {}^4T_g$ nu a putut fi pusă în evidenţă cu aparatul utilizat.

Spectre de vibraţie

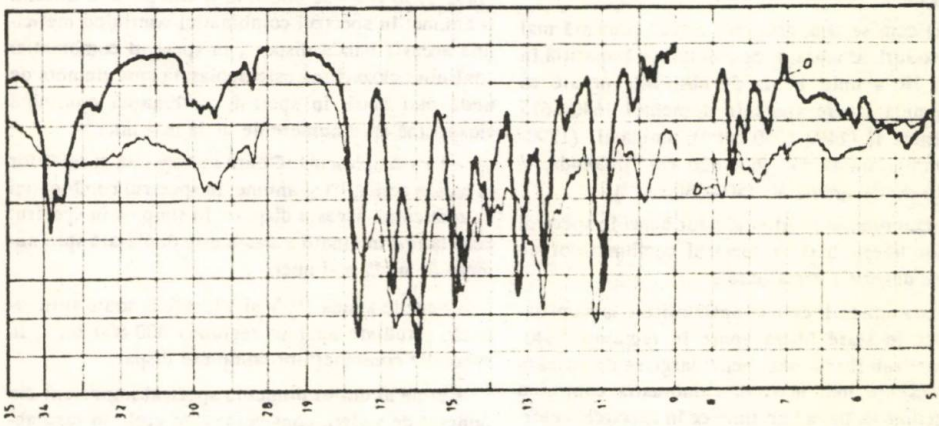
Pentru a obţine date suplimentare referitoare la stereochimia combinaţiilor studiate, în special pentru a stabili modul de coordinare al liganzilor, au fost înregistrate spectrele lor de vibraţie.

Din acest punct de vedere, cele mai indicate domenii spectrale sînt acelea pentru care absorbţia este atribuită modurilor de vibraţie ale grupării amidă, ale scheletului lactam-tiazolidinic, ca şi ale grupării carbonil (3, 4, 5).

Pentru o atribuire cît mai corectă a benzilor de absorbţie care apar în spectrele IR ale combinaţiilor studiate au fost înregistrate şi spectrele liganzilor liberi.

Din examinarea diagramelor prezentate în fig. 3, 4 se desprind o serie de concluzii privind domeniile

Fig.3 Spectre de vibraţie a) Co (cloxacilin) $_2$; b) cloxacilin.



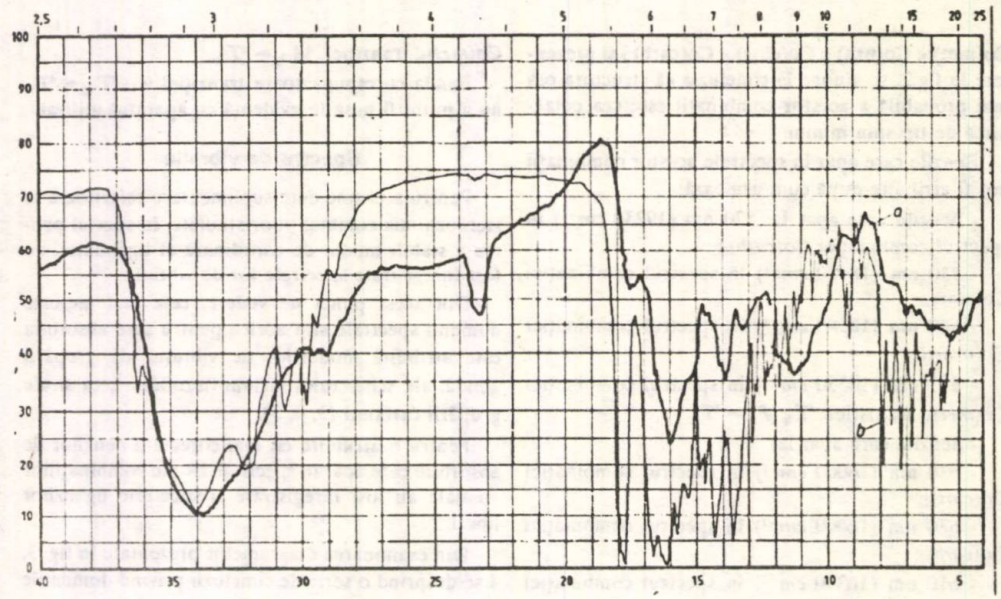


Fig.4 Spectre de vibrație a) Co (*oxacilin*)$_2$; b) oxacilin.

considerate.

După cum se știe, gruparea amidă prezintă mai multe moduri de vibrație care determină apariția în spectrul IR a unor benzi de absorbție notate ca bandă amidă I care apare în domeniul 1640-1675 cm^{-1}, amidă II (1492-1550 cm^{-1}), amidă III (1290-1330 cm^{-1}), amidă IV (600-620 cm^{-1}), amidă V (720-740 cm^{-1}), amidă VI (500-530 cm^{-1}).

Din examinarea poziției acestor benzi în spectrul liganzilor liberi a și în spectrul combinațiilor de cobalt se desprind următoarele:

- banda amidă I, care la antibioticele lactam-tiazolidinice în stare liberă apare în regiunea 1640-1675 cm^{-1} sub forma unei benzi largi, se deplasează spre frecvențe mai mari în combinația conținînd carbenicilină ca ligand, în timp ce în spectrele celorlalte combinații banda respectivă nu este afectată;

- în domeniul în care apare banda amidă II (1492-1550 cm^{-1} se constată o comportare diferită și anume: în spectrul combinației conținînd meticilină această bandă dispare, în spectrul combinației conținînd cloxacilină este deplasată spre numere de undă mai mari, în spetrul combinației conținînd cloxacilină spre numere de undă mai mici;

- o situație asemănătoare se constată și referitor la banda amidă III și anume: în spectrul combinației cu meticilină aceasta dispare, în timp ce în spectrul celorlalte combinații aceasta este deplasată spre numere de undă mai mici;

- benzile amidă IV, V și VI, care la toate antibioticele studiate apar în regiunea 400-800 cm^{-1}, în spectrele combinațiilor complexe dispar.

Cel de al doilea domeniu spectral important din punctul de vedere considerat este acela în care absorbția este atribuită vibrațiilor scheletului lactam-tiazolidină. Din examinarea spectrelor înregistrate

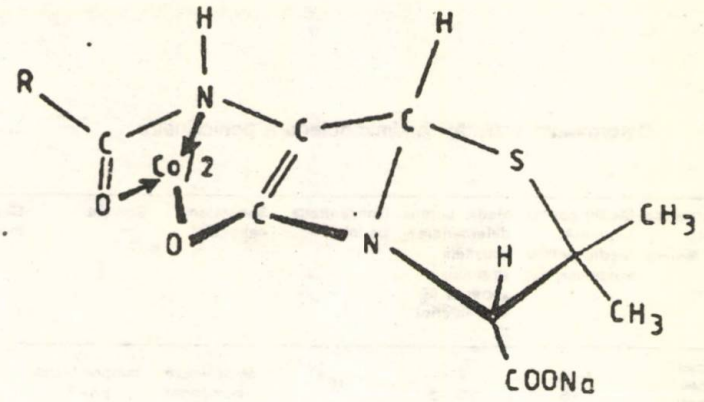


Fig.5 **Structura compușilor de cobalt.**

pentru combinațiile studiate se desprind următoarele:

- benzile care în spectrul liganzilor în stare liberă apar în domeniul 1070-1130 cm^{-1} sînt deplasate spre numere de undă mai mari în spectrul combinației conținînd meticilină și dispar în spectrul combinațiilor cu oxacilină și cloxacilină;

- banda care apare în domeniul 650-670 cm^{-1} dispare în spectrul combinației cu carbenicilină.

Cel de al treilea domeniu spectral important este regiunea în care absorbția este atribuită grupării carbonil. De obicei, frecvențele de întindere ν(C=O) apar în regiunea 1600-1800 cm^{-1}. În spectrele antibioticelor studiate, aceste benzi apar în regiunea menționată și anume: frecvențele ν(C=O) ale grupării amidă apar în domeniul 1650-1670 cm^{-1}, cele ale grupării carboxil în regiunea 1690-1750 cm^{-1}, iar cele ale grupării carbonil-lactamă în regiunea 1760-1780 cm^{-1}. În ceea ce privește banda atribuită grupării carbonil-lactamă se constată următoarele:

- în spectrul combinației conținînd meticilină, această bandă se deplasează spre numere de undă mici;

- în spectrul combinației conținînd cloxacilină se deplasează spre numere de undă mari;

- în spectrul combinației conținînd carbenicilină, această bandă dispare.

Pe baza datelor obținute se poate presupune că liganzii se leagă la ionul metalic prin intermediul azotului grupării amidice și carbonilului inelului β—lactamic cu formarea probabilă a unui ciclu de cinci membri în cazul combinației cu meticilină și participarea atomului de oxigen al grupării amidice sau carboxilice în cazul combinațiilor cu oxacilină și respectiv carbenicilină (fig.5).

Testarea acțiunii antimicrobiene

Pornind de la ideea că formarea combinațiilor complexe ale cobaltului cu antibioticele studiate ar atrage după sine potențarea activității antibacteriene a moleculelor, am efectuat testarea microbiologică a combinațiilor obținute.

Activitatea antibioticelor s-a determinat prin metoda difuzimetrică, comparînd zona de inhibiție a creșterii unui microorganism-test, produsă de concentrații determinate din proba de antibiotic analizat, cu zona de inhibiție produsă de concentrații cunoscute din subetalonul național de antibiotice sau substanța de referință care servește drept standard.

Activitatea se exprimă în unități internaționale

Tabelul II

Determinare activității antimicrobiene a penicilinelor

Denumirea antibioticului	Microorganismul folsit pentru testare	Mediu pentru tulpina(A) mediu pentru suspensie (B)	Mediu pentru determinarea activității stratului superior (S) strat inferior (I)	Concentrația pe ml.	Subetalon național	Solvent	Concentrația mcg/ml
Meticillinum natricum	*Bacilus subtilis* 6633	I—A I—B	V—I VIII—S	10^6	*Meticillinum natricum*	tampon fosfat ph=7	2,5—5

V—VIII= medii de cultură pentru determinarea activității microbiene

sau micrograme.

Soluția standard se prepară prin dizolvarea unei cantități determinate de antibiotic subetalon național sau substanța de referință în 100 ml dizolvant.

Cantitatea de antibiotic, dizolvantul, soluțiile tampon sînt indicate în tabelul II.

Soluția de analizat se prepară prin dizolvarea antibioticului în concentrație aproximativ egală cu aceea a soluției standard.

Se iau 15 ml din mediul lichefiat indicat pentru stratul inferior și se aduc în plăci Petri cu diametrul 100 mm și înălțimea peretului de 20 mm, sterilizate, așezate pe o suprafață orizontală și lăsate să se solidifice. În mediul lichefiat, prevăzut pentru a forma stratul superior, se introduce o cantitate de 0,01 ml sînge aseptic. Din mediul însămînțat se adaugă cîte 5 ml pentru stratul inferior. După solidificarea stratului însămînțat se așează pe suprafața lui, la o distanță de aproximativ 28 mm de centrul plăcii și la o distanță egală unul de celălalt, patru cilindri de oțel inoxidabil, sau alt material, cu diametrul interior de 7 mm și înălțimea de 1 mm. În cilindri se introduc cîte 0,4 ml din două diluții de soluție standard și două diluții de soluție din proba de analizat. Plăcile Petri se incubează 18 ore la termostat, la 35-37°C, se măsoară apoi diametrul zonelor de inhibiție a creșterii microorganismelor produse de soluția standard și de soluția de analizat.

Rezultatele obținute, prezentate în tabelul III, au arătat că speciile complexe obținute sînt mai puțin active decît antibioticele pure, la doze comparabile.

Tabelul III

Rezultatele testărilor antimicrobiene

Proba de analizat	Activitate mcg/mg	Activitate %
Substanța de referință meticilină	889	100
Probă	87,12	9,8
Substanța de referință cloxacilină	834	100
Probă	108,4	13
Substanță de referință oxacilină	784	100
Probă	129,9	15,5

Considerînd că antibioticului i se oferă în corp condiții comparabile de complexare cu cele "in vitro" este de presupus că o parte din antibioticul administrat în mod normal nu-și manifestă integral

eficacitatea datorită fenomenului de complexare.

Partea experimentală

Sinteza și analiza combinațiilor

Co(meticilină)$_3$. La soluția obținută prin dizolvarea a 0,17 g azotat de cobalt în 15 ml apă se adaugă o soluție obținută prin dizolvarea a 0,5 g meticilină în 5 ml apă. Substanța separată, de culoare verde închis, se filtrează după aproximativ 24 de ore și se spală cu apă distilată. Aceeași combinație se obține și dacă se folosește clorura de cobalt, sulfatul de cobalt sau acetatul de cobalt.

Co(cloxacilină)$_2$. La soluția obținută prin dizolvarea a 0,5 g cloxacilină în 5 ml apă se adaugă o soluție obținută prin dizolvarea a 0,16 g azotat de cobalt în 5 ml apă. Se separă o substanță de culoare roz-mov, care se filtrează și se spală cu apă distilată.

Co(oxacilină)$_2$. La soluția obținută prin dizolvarea a 0,5 g oxacilină în 5 ml apă se adaugă o soluție obținută prin dizolvarea a 0,15 g azotat de cobalt în 5 ml apă. Se separă o substanță de culoare roz intens, care se filtrează și se spală cu apă distilată.

Co(carbenicilină)$_2$. La soluția obținută prin dizolvarea a 0,5 g carbenicilină în 5 ml apă se adaugă o soluție obținută prin dizolvarea a 0,17 g azotat de cobalt. Se separă o substanță de culoare roz-purpuriu, care se filtrează după 24 ore și se spală cu apă distilată. Rezultatele analizei cantitative elementare sînt prezentate în tabelul IV.

Tabelul IV

Date analitice

Combinația	Cobalt% *calc.* / *găsit*	Carbon% *calc.* / *găsit*	Azot% *calc.* / *găsit*	Sulf% *calc.* / *găsit*
Co(meticilina)$_3$	4,53 / 5,06	63,20 / 58,90	6,72 / 6,70	6,72 / 6,88
Co(cloxacilina)$_2$	5,83 / 5,79	47,25 / 47,07	8,70 / 8,81	9,94 / 11,21
Co(cloxacilina)$_2$	6,25 / 5,26	50,92 / 54,47	9,38 / 8,52	7,15 / 7,88
Co(carbenicilina)$_2$	6,52 / 6,96	49,93 / 48,60	6,85 / 6,95	7,82 / 6,85

În concluzie, lucrarea aduce contribuții cu privire la combinațiile complexe ale cobaltului cu antibiotice din clasa penicilinelor.

În scopul elucidării aspectelor structurale, pentru o caracterizare cît mai completă a acestor combinații au fost efectuate: măsurători de conductivitate electrică moleculară, spectre electronice, spectre de vibrație și analiză chimică elementară; de asemenea au fost efectuate testări microbiologice.

BIBLIOGRAFIE

1. **Ballhausen II.** — Introductionn to Ligand Field theory, Mc.Graw—Hill,1962

2. **Sugano S.,Tanabe Y.** — Soc.Jap, 1958, 13880

3. **Siemion I.Z., Konopinska D.** — Bull. Acad. Polon., 1972, 20950

4. **Dziegielewski T., Hameza I.** — Bul.Acad.Polon. 1973, 21642

5. **Dziegielewski T., Hameza I.** — Bul.Acad.Polon. 1973, 21657

Tioureide N'-substituite ale acidului N-4-(fenilsulfonil)-aminobenzoic

Ileana Chiriță, Al.Missir, Al.Chiriță, Liliana Silvestru, Cristina Andrei

Disciplina de Chimie farmaceutică, Facultatea de Farmacie, București

REZUMAT

Se descrie sinteza unor tioureide ale acidului N-(fenilsulfonil)-p-aminobenzoic, compuși necitați în literatura de specialitate; s-au stabilit condițiile optime de lucru și unele constante fizice ale compușilor.

SUMMARY

N' substituted thioureids of the N-(phenylsulfonyl)-p-aminobenzoic acid

The synthesis if some thioureids of the N-(phenylsulfonyl)-p-aminobenzoic acid, compounds which are not mentioned in the speciality literature, is described; the optium working conditions and some physical constants of the compounds are shown.

În unele dintre cercetările noastre anterioare (1,2) s-a arătat importanța grupării tioureidice -NH-CS-NH- din diferite structuri chimice pentru o activitate biologică favorabilă.

Unele dintre aceste lucrări au redat sinteza unor tioureide ale acidului N-4-(fenilsulfonil)-aminobenzoic, rezultatele testărilor preliminare efectuate (3) îndreptățind continuarea cercetărilor noastre și asupra derivaților N'-monoarilați.

Metoda generală de sinteză folosită reprezintă o adaptare la condițiile noastre de lucru a tehnicii de obținere a derivaților acilați ai tioureei, prin condensarea acilizotiocianaților corespunzători cu diferite amine aromatice (4,5,6), metodă pe care am menționat-o, pe larg, în diferite alte lucrări (7,8).

Acilizotiocianații diarilsulfonamidelor, obținuți prin reacția dintre clorura acidului p-(fenilsulfonamido)-benzoic și tiocianat de amoniu, nu au mai fost izolați din mediul de reacție și au fost condensați direct cu aminele primare aromatice corespunzătoare, în mediu de acetonă anhidră, la reflux.

Structura produșilor obținuți este redată în tabelul I.

Rezultatele determinărilor cantitative ale elementelor (tabelul II) au verificat structura dedusă prin sinteză pentru noii compuși.

Confirmarea structurii chimice a fost făcută cu ajutorul analizei spectrale în I.R., care a pus în evidență atît structurile de bază (diarilsulfonamidice și tioureidice), comune tuturor compușilor, cît și structura radicalilor specifici fiecărui compus sintetizat.

Astfel, de exemplu, în spectrograma compusului nr.5 au fost puse în evidență următoarele benzi caracteristice:

3205 cm^{-1} - vibrație de întindere asimetrică și simetrică ale legăturii N-H amidic;

3055 cm^{-1} - vibrații de întindere ale legăturilor C-H din nucleul aromatic monosubstituit, paradisubstituit și trisubstituit asimetric;

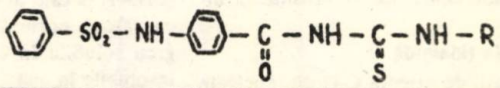
1715 cm^{-1} - vibrație de valență a grupei C=0 (banda amidă I);

1595 cm^{-1} - vibrație de valență a legăturii C···C din nucleul benzenic;

1365 cm^{-1} - vibrație asimetrică a grupei SO_2 din sulfonamidă suprapusă cu vibrația de valență simetrică datorată grupei NO_2 aromatice;

1300 cm^{-1} - banda amidă III;

Tabelul I



Nr. compus	R	Rdt %	Pt. °C	Solvent de cristalizare
1.	$-C_6H_4(NO_2)$ (o)	55,9	159	i—propanolol
2.	$-C_6H_4(NO_2)$ (m)	52,6	185	i—propanolol
3.	$-C_6H_4(NO_2)$ (p)	57,0	196	i—propanolol
4.	$-C_6H_3(CH_3)(NO_2)$ (2,5)	39,4	191	i—propanolol:acetonă (1:1)
5.	$-C_6H_3(CH_3)(NO_2)$ (4,3)	41,5	224	n—propanolol
6.	$-C_6H_4(Cl)$ (o)	46,0	192	i—propanolol:acetonă (1:1)
7.	$-C_6H_4(Cl)$ (m)	38,2	159	i—propanolol
8.	$-C_6H_4(Cl)$ (p)	42,7	196	i—propanolol
9.	$-C_6H_3(Cl)_2$ (2,6)	43,7	155	i—propanolol

Tabelul II

Determinarea cantitativă a elementelor

Nr. compus	Formula brută	Greutate molec.	Determinarea cantitativă			
			C% t/e*	H% t/e	N% t/e	S% t/e
1.	$C_{20}H_{18}N_4O_5S_2$	456,49	52,61 52,75	3,57 3,68	12,27 12,35	14,04 13,85
2.	$C_{20}H_{18}N_4O_5S_2$	456,49	52,61 52,87	3,57 3,42	12,27 12,14	14,04 13,82
3.	$C_{20}H_{18}N_4O_5S_2$	456,49	52,61 52,75	3,57 3,42	12,27 12,35	14,04 13,95
4.	$C_{21}H_{18}N_4O_5S_2$	460,51	53,60 53,75	3,85 3,70	11,90 11,75	13,62 13,95
5.	$C_{21}H_{18}N_4O_5S_2$	470,51	53,60 53,45	3,85 3,67	11,90 11,65	13,62 13,86
6.	$C_{20}H_{18}N_3O_3ClS_2$	445,93	53,86 54,15	3,61 3,89	9,42 9,35	14,38 14,52
7.	$C_{20}H_{18}N_3O_3ClS_2$	445,93	53,86 54,09	3,61 3,86	9,42 9,31	14,38 14,52
8.	$C_{20}H_{18}N_3O_3ClS_2$	445,93	53,86 53,70	3,61 3,75	9,42 9,28	14,38 14,67
9.	$C_{20}H_{18}N_3O_3ClS_2$	480,38	50,00 49,82	3,14 3,04	8,74 8,92	13,34 13,53

*)t=teoratic; e=experimental

1185 cm^{-1} - vibrație a grupei -SO_2NH- suprapusă cu vibrațiile nucleelor benzenice substituite în diverse poziții;

1145 cm^{-1} - banda tioamidă D;

1045 cm^{-1} - vibrații de valență C-H din nucleele benzenice diferit substituite;

790 cm^{-1} - banda tioamidă G;

730 cm^{-1} - banda tioamidă F suprapusă cu banda amidă V;

705 cm^{-1} - vibrații de deformare în afara planului a legăturii C-H din nucleul benzenic monosubstituit;

640 cm^{-1} - vibrație de valență a legăturii C···C din nucleele benzenice;

515 cm^{-1} - vibrații nuclee benzenice.

Partea experimentală

● 1. N-4-(fenilsulfonil-aminobenzoil)-N'-(o-nitrofenil)-tioureea

Unei soluții obținute prin dizolvarea la temperatura camerei a 2,95 g (0,01 moli) clorură a acidului p-fenilsulfonilamidobenzoic în 25 ml acetonă anhidră, i se adaugă 0,76 g (0,01 moli) tiocianat de amoniu și amestecul de reacție se fierbe la reflux timp de 30 minute. Produsul rezultat, p-(fenilsulfonamido)-benzoilizotiocianatul, a fost tratat în continuare cu 1,38 g (0,01 moli) o-nitro-anilină dizolvată în 5 ml acetonă anhidră; după un timp de refluxare de încă 30 minute și răcirea amestecului de reacție, acesta se toarnă în cca 500 ml apă rece și se lasă la temperatura camerei timp de 24 de ore.

După esorare și uscare, produsul obținut se recristalizează din i-propanol rezultind 2,55 g (Rdt = 52,9%) cristale mari, galbene, strălucitoare, p.t. = 159°C, solubile la rece în acetonă, DMF DMSO, la cald în metanol, etanol, n-propanol și i-propanol, n-butanol și i-butanol, cloroform, etilenglicol, greu solubile în benzen, toluen, xileni, insolubile în apă.

● 2. N-4-(fenilsulfonil-aminobenzoil)-N'-(m-nitrofenil)-tioureea

Compusul a fost sintetizat prin aceeași metodă menționată, din 1,38 g (0,01 moli) m-nitroanilină.

După recristalizare din alcool izopropilic s-au obținut 2,40 g (Rdt.=52,6%) microcristale aciculare slab galbene, p.t.=185°C, solubile la rece în acetonă și DMF, la cald în primii patru termeni ai alcoolilor cu catenă normală sau ramificată și etilen-glicol, greu solubile în cloroform, benzen, toluen, xilen, insolubile în apă.

● 3. N-4-(fenilsulfonil-aminobenzoil)-N'-(p-nitrofenil)-tioureea

Modul de lucru a fost asemănător, utilizînd 1,38g (0,01 moli) p-nitroanilină. S-au obținut, după purificare din izo-propanol, 2,60g (Rdt.=57,0%) microcristale slab galbene, p.t.=196°C, solubile la rece în metanol, acetonă, DMF, la cald în etanol, n-propanol și izo, geru solubile în benzen, toluen, xilen, insolubile în apă.

● 4. N-4-(fenilsulfonil-aminobenzoil)-N'-(2'-metil-5'-nitrofenil)-tioureea

Produsul a fost obținut printr-o tehnică de lucru similară, utilizînd 1,52g (0,01 moli) 2-metil-5-nitroanilina; după recristalizare dintr-un amestec de izopropanol și acetonă (1:1) s-au obținut 1,85g (Rdt.=39,3%) microcristale aciculare galbene-verzui, p.t.=191°C, solubile la rece în DMF, DMSO, la cald în metanol, etanol, acetonă, benzen, cloroform, greu solubile în n-propanol și izo, n-butanol și izo, insolubile în apă.

● 5. N-4-(fenilsulfonil-aminobenzoil)-N'-(3'-nitro-4'-metilfenil)-tioureea

Sinteze a fost efectuată în mod analog compușilor precedenți, luind în lucru 1,52g (0,01 moli) 3-nitro-4-metilanilina; după purificarea compusului din n-propanol s-au obținut 1,95g (Rdt.=41,4%) microcristale albe, prismatice, p.t.=224°C, solubile la rece ina cetonă, DMF, la cald în metanol, etanol, n-propanol și izo, n-butanol și izo, greu solubile în benzen, cloroform, xilen, insolubile în apă.

● 6. N-4-(fenilsulfonil-aminobenzoil)-N'-(o-clorfenil)-tioureea

Modul de lucru a fost asemănător, luîndu-se în lucru 1,05 ml (1,27g) (0,01 moli) o-cloranilină. După recristalizare dintr-un amestec 1:1 de acetonă și izopropanol, s-au obținut 2,05 g (Rdt.=46,0%) microcristale aciculare slab galbene, p.t.=192°C, solubile la rece în DMF, la cald în acetonă, metanol,

etanol, cloroform, greu solubile în n-propanol și izo, n-butanol și izo, benzen, insolubile în apă.

● 7. N-4-fenilsulfonil-aminobenzoil)-N'-(m-clorfenil)-tiouree a

Se lucrează asemănător cu 1,05 ml (1,27 g) (0,01 moli) m-cloranilină. S-au obținut 1,70 g (Rdt.=38,2%) microcristale prizmatice slab galbene, p.t.=159°C, ușor solubile la rece în acetonă, DMF, la cald în metanol, etanol, n-propanol și izo, n-butanol și izo, greu solubile în benzen, toluen, insolubile în apă.

● 8. N-4-(fenilsulfonil-aminobenzoil)-N'-(p-clorfenil)-tiouree a

Se aplică aceeași tehnică de lucru luînd 1,27 g (0,01 moli) p-cloranilină; după recristalizare din izopropanol s-au obținut 1,90 g (Rdt.=42,7%) microcristale prizmatice, slab galbene, cu p.t.=196°C, solubile la rece în acetonă, DMF, la cald în metanol, n-propanol și izo, greu solubile în benzen, cloroform, toluen, xilen, insolubile în apă.

● 9. N-4-(fenilsulfonil-aminobenzoil)-N'-(2',6'-diclorfenil)-tiouree a

Modul de lucru este similar compușilor precedenți, fiind necesare 1,62 g (0,01 moli) 2,6-dicloranilină; după recristalizare produsului brut din izopropanol s-au obținut 2,10 g (Rdt.=43,7%) microcristale albe, p.t.=155°C, solubile la rece în acetonă, DMF, la cald în metanol, etanol, n-propanol și izo, n-butanol și izo, greu solubile în benzen, cloroform, toluen, xilen, insolubile în apă.

CONCLUZII

În lucrare sînt prezentate sintezele a nouă compuși necitați în literatura de specialitate consultată, tioureide N'-arilsubstituite ale acidului N-(fenilsulfonil)-p-aminobenzoic.

Pentru fiecare compus s-au stabilit condițiile optime de reacție în vederea obținerii unor randamente bune și au fost precizate principalele constante fizice.

S-a confirmat structura dedusă prin sinteză, prin analiza cantitativă a elementelor constitutive și prin spectrofotometrie în I.R.

BIBLIOGRAFIE

1. **Missir Al., Zota V., Ileana Chiriță, Petrea I., Stan Al.** — Farmacia, Buc., 1982, 30, 4, 225-229

2. **Missir Al., Zota V., Jeana Soare, Ileana Chiriță** — Farmacia, Buc., 1984, 32, 1, 53-57

3. **Elena Cristea, Denisa Mihele, Mihaela Dinulescu, Ileana Andreescu, Ileana Chiriță, Missir Al., Chiriță Al.** — Farmacia, Buc., 1983, 31, 3, 171-178

4. **Durant S.J., Smith G.N., Spickett R.G.W., Wright S.H.B.** — J.Med.Chem., 1966, 26

5. **Nuridzhanyan K.A., Bulanova N.P., Nesterova L.M.** — Zh.Org.Khem., 1967, 3, 2, 345-349

6. **Nuridzhanyan K.A., Kuznetsova G.V., Bulanova N.P., Nesterova L.M.** — Biol.Aktiv.Soedin., 1968, 6, 290 (C.A. 1969, 71, 123768 e)

7. **Chiriță Al., Ileana Chiriță, Missir Al.** — Rev.Chim., 1981, 32, 11, 1121

8. **Ileana Chiriță, Missir Al., Chiriță Al.** — Rev.Chim., 1986, 37, 2, 157

Elemente similare, complementare şi contrarii în reglarea sistemelor biocibernetice

Aurelia Cristea

Disciplina de Farmacodinamie, Facultatea de Farmacie Bucureşti

REZUMAT

Am sesizat faptul că în sistemul uman şi în subsistemele sale, în cadrul mecanismelor cibernetice de reglare, perturbaţiile şi erorile sînt corectate prin fenomene identice, similare, complementare şi contrarii.

Studiind în acest sens diversele mecanisme de reglare, de tip *feed-back* precum şi *feed-before*, din sistemul cibernetic uman, am observat că reglarea prin elemente identice şi similare joacă un rol la fel de important ca şi reglarea prin elemente contrarii şi complementare. În lucrare se dezvoltă această idee, arătîndu-se locul şi modul de intervenţie al fenomenelor similare, precum şi al celor contrarii.

SUMMARY

The drug as a signal

By acting through the structural information, the drugs (D) function actually as signals (S) and, besides the informational supply, they may interfere with some biological endosignals (BS), both in the framework of communication systems and of feed-before and feed-back cybernetic regulation mechanisms.

From the pharmacotoxicologic viewpoint, the drug becomes a disturbing element (D), a noise representing the disorder which disturbs the biological order established by the BS.

The work contains examples of the D-BS interference, both of the pharmacodynamic and pharmacotoxicologic viewpoint.

Introducere

Sînt cunoscute mecanismele de reglare în cadrul sistemelor biocibernetice: mecanisme de tip *feed-back* (mecanisme în circuit închis sau mecanisme de conexiune inversă sau de retroreacţie) şi mecanisme de tip *feed-before* (mecanism de prevenire a erorilor posibile).

În ceea ce priveşte raportul dintre aceste două mecanisme de reglare, s-a spus că mecanismul de tip *feed-back* este, de fapt, un auxiliar al mecanismului de *feed-before*. Aceasta întrucît mecanismul de *feed-before* este un mecanism de prevenire a tulburărilor pe care mediul le-ar putea produce, iar mecanismul de *feed-back* este mecanismul de corectare a tulburărilor care nu au putut fi prevenite. Primul ar fi, deci, un mecanism de comandă, care stabileşte, de fapt, relaţiile organismului cu mediul, iar al doilea, un mecanism de control, care caută să îndeplinească cît mai exact comenzile date de mecanismul de prevenire (1).

Mai putem adăuga că menţinerea elementului reglat în anumite limite constante este scopul funcţionării mecanismului de *feed-before*, iar deviaţia posibilă a elementului reglat este cauza existenţei mecanismului de *feed-back*.

S-a arătat, de asemenea, faptul că mecanismul de *feed-before* este foarte sensibil şi, prin urmare, vulnerabil la solicitările informaţionale, astfel încît o suprasolicitare informaţională îl poate afecta chiar şi în absenţa şi înaintea instalării unor leziuni structurale, aşa cum se întîmplă în hipertensiunea arterială, de exemplu (2).

Adăugăm, în acest sens, că mecanismul de *feed-before*, programat genetic să anticipeze şi să prevină nu numai tulburările posibile, cît şi pentru toate celelalte probabile, pe lîngă rolul "profilactic" pe care îl deţine, reprezintă şi o cauză de avansare a unor tulburări, încărcînd în plus mecanismele de tip

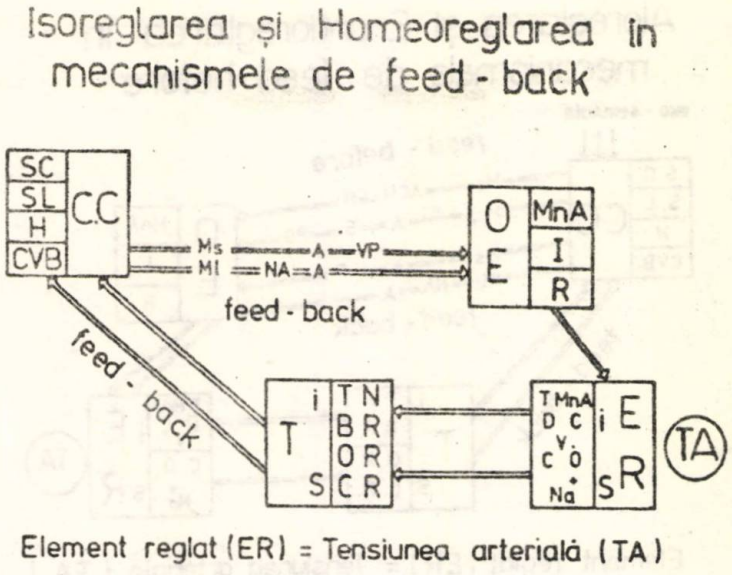


Fig.1

feed-back. Privit deci dialectic, mecanismul de *feed-before* reprezintă, pe de o parte, o posibilitate pe linia perfecționării sistemelor cibernetice, iar pe de altă parte, conține intrinsec una din imperfecțiunile acestor sisteme.

Ipoteza originală

În timpul cercetărilor noastre de farmacologie cibernetică informațională (3-5), ne-a reținut atenția faptul că în sistemele biocibernetice, uman și animal, și în subsistemele acestora, în cadrul mecanismelor cibernetice de reglare, perturbațiile și erorile sînt corectate prin intervenția fenomenelor proprii circuitului (sau identice), precum și a unora similare, iar în paralel, prin apariția unor fenomene complementare și a celor contrarii (6).

Am precizat că, în cadrul mecanismului de tip *feed-back*, lucrează fenomene proprii (identice) circuitului și cele similare acestora, în timp ce mecanismul de *feed-before* avansează în paralel fenomenelor identice, similare, complementare și contrarii.

Date justificative

Astfel, elementul reglat (ER) funcționează prin intermediul unui traductor (T), în sensul propriei sale reglări prin mecanisme de *feed-back* pozitiv sau negativ. Dar, pe lîngă ER propriu (identic) circuitului (ER_i), mai pot exista "n" elemente reglate, care acționează similar (ER_s) pe același tip de T (T_i) sau pe un tip de traductori similari (T_s). Astfel, tensiunea arterială (TA), debitul cardiac (DC) și volemia (V), ca elemente reglate relativ identice (ER_i), se reglează pe ele însele acționînd asupra T_i reprezen-

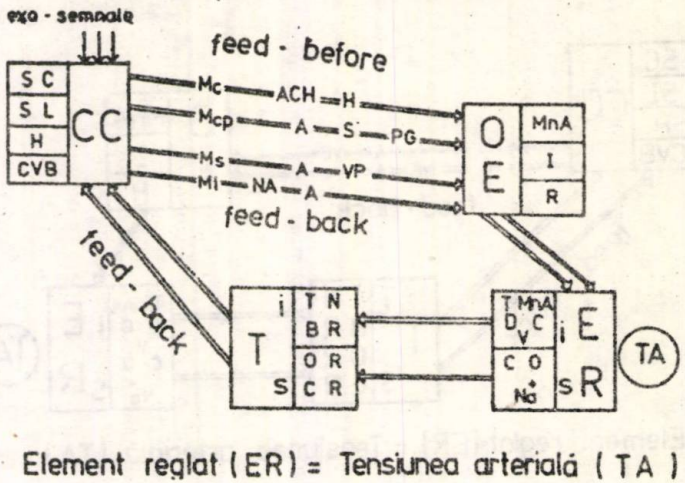


Fig.2

tat de baroreceptori (BR). Dar, în reglarea tensiunii arteriale pot interveni şi ER_S reprezentate de concentraţia osmotică şi concentraţia ionilor Na^+, acestea acţionînd asupra T_S, osmoreceptorii (OR). Prelucrînd informaţiile venite de la T, centrii de comandă (CC) iau decizii pe care le trimit spre organele efectoare (OE), pe canale de comunicaţie, prin mijloace de transmitere (mesageri, mediatori) (M) care pot fi: M ce activează funcţia OE, respectiv (M_i) şi M care acţionează similar (M_S). Aşa, de exemplu, ajung la OE a căror funcţie asigură tensiunea arterială, noradrenalina şi adrenalina (M_i), vasopresina (M_S) (fig.1).

Paralel cu informaţiile venite de la traductori (T) prin mecanismul de *feed-back* asupra centrilor de comandă (CC) acţionează şi informaţiile aduse de la nivelul exteroceptorilor (eR). Centrii de comandă (CC), prelucrînd aceste informaţii, vor lua decizii şi vor anticipa eventualele solicitări prin mecanismul de *feed-before*. Astfel, vor fi solicitate, pe lîngă mijloacele de transmitere identice (M_i) şi similare (M_S), şi mijloace de transmitere ce acţionează complementar (M_{π}) şi chiar mijloace contrarii (M_c), dîndu-se comenzi, în paralel, pe mai multe canale de comunicaţie. Aşa, de exemplu, pot ajunge la organele efectoare (OE) ce asigură homeostazia tensiunii arteriale (muşchi neted arterial MnA, miocard I, rinichi R), atît noradrenalină, adrenalină (M_i) şi vasopresină (M_S), precum şi serotonină, prostaglandine (Mcp), dar şi acetilcoline, histamina (MC) (fig.2).

Centrii de comandă (CC) tratează o funcţie deficitară (o hipofuncţie) a OE prin creşterea cantităţii mesagerului funcţiei (M_i) sau similarului acestuia (M_S), în cadrul mecanismului de *feed-back* pozitiv, dar şi prin scăderea cantităţii de mesager

Mecanism de reglare		Modalităţi de reglare	Principiul	„Reglantur"
Feed-back		ISOreglare	identităţii	Aequalia aequalibus
Feed-back	Feed-before	HOMEOreglare	Similitudinii	Similia similibus
Feed-back	Feed-before	ALOreglare	derivaţiei	Aliena alienis
Feed-back	Feed-before	Enanţioreglare	contrariilor	Contraria contraris

Fig.3

contrar (M_c), prin mecanism de *feed-before*.

Într-o funcţie crescută (hiperfuncţie) a OE, CC decid scăderea cantităţii de M_i sau M_S (*feed-back* negativ), cît şi mărirea cantităţii de M_c sau M_{cp} (*feed-before*).

Deci, CC anticipează, prin mecanismul de *feed-before*, o eventuală incapacitate de corectare a perturbărilor, prin mecanismele de *feed-back* pozitiv sau negativ şi angajează paralel mijloace de transmitere (mesageri) (M) contrarii şi complementari, din alte subsisteme corelate cu subsistemul respectiv.

Putem numi corectarea dereglării elementului reglat (ER) prin dirijarea cantităţilor de mesageri identic (M_i) şi similar (M_S) în cadrul circuitului de *feed-back* pozitiv sau negativ "isoreglare" (*ison*=identic) şi respectiv "homeoreglare" (*homoios*=asemănător). Iar declanşarea mesagerilor complementar (M_{cp}) şi contrar (M_c) prin *feed-before*, reprezintă o "aloreglare" (*allos*=alta) şi respectiv o "enantioreglare" (*enanthios*=contrariu) (fig.3).

Principiile de corectare a erorilor pe care se bazează aceste modalităţi de reglare sînt respectiv următoarele:

- principiul identităţii, sintetizat în formula "Aequalia, aequalibus reglantur";
- principiul similitudinii, "Similia, similibus reglantur";
- principiul derivaţiei, "Aliena, alienis reglantur";
- principiul contrariilor, "Contraria, contrariis reglantur".

Reglările bazate pe principiul "Similia" se desfăşoară prin mecanismele de tip *feed-back*, în condiţii fiziologice, cu deviaţii ale cantităţii de M_i şi M_S infinitezimale. Pe cînd reglările perturbaţiilor,

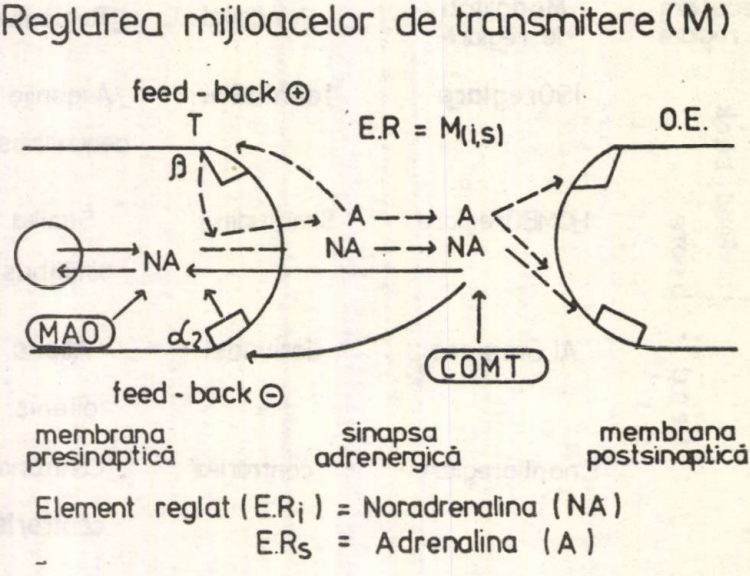


Fig.4

bazate pe principiul "Contraria", declanşate de mecanismul de *feed-before* în situaţii limită, cînd reglarea prin M_i şi M_S este depăşită, se realizează cu circuite asociate, complementare şi contrarii, şi cu cantităţi de M_φ şi M_c, pînă în domeniul ponderalului.

Este interesant de observat că şi mijloacele de transmitere (M) pot constitui la rîndul lor elemente reglate (ER), avînd proprii mecanisme de *feed-back*. Un exemplu este subsistemul reprezentat de sinapsa adrenergică, în care noradrenalina este şi mediatorul propriu (M_i), dar şi elementul reglat (ER). Noradrenalina îşi reglează propria cantitate în fanta sinaptică prin acţiunea asupra a două tipuri de traductori proprii (T_i) presinaptici, alfa şi beta, în cadrul a două mecanisme de *feed-back*, negativ şi respectiv pozitiv. Dar reglarea se face şi printr-un mediator similar (M_S), adrenalina, care acţionează asupra acelorași tipuri de traductori (T_i). Subsistemul conţine şi subsisteme adiacente cu mijloace complementare (M_φ), cum este sistemul epioid endogen presinaptic. De asemenea, şi mijloace contrarii (M_c) reprezentate de enzimele (E), care metabolizează mediatorii (M_i şi M_S): catecolortometiltransferaza (COMT) şi monoaminoxidaza (MAO). În cadrul ultimului subsistem mediatorii funcţionînd ca element reglat, devin substratul enzimatic (fig.4).

Reglarea prin element reglat (ER) este posibilă la un nivel de mare finețe şi discriminare, cu cît RR_i şi ER_S posedă un limbaj informaţional mai bogat (ER are mai multe componente informaţionale) şi, în consecinţă, tipurile traductorilor sînt mai diversificate corespunzător în subsistem.

În concluzie, se poate afirma că, în funcţionarea sistemelor biocibernetice, reglarea prin elemente identice şi similare are o însemnătate la fel de mare ca şi reglarea prin elemente complementare şi contrare.

BIBLIOGRAFIE

1. **Restian A.** — Elemente de patologie informațională, p.40-41, Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1977

2. **Restian A.** — Homo ciberneticus, p.193, Edit.Științifică și Enciclopedică, București, 1981

3. **Cristea Aurelia** — Farmacologia cibernetică, A III-a Conferință Națională de Cibernetică, vol.rezum., p.5, 3-4 oct., București

4. **Cristea Aurelia** — Interferențe ale medicamentelor cu semnalele biologice, Sesiunea Academici Române, Secția de Științe Tehnice, "Semnalul biologic", București, 4 iulie 1986

5. **Cristea Aurelia** — Pentru o farmacologie cibernetică și informațională. Congresul Național de Farmacie, București, 26-30 sept. 1989, vol.rezum., p.330-331

6. **Cristea Aurelia** — Raportul dintre contrariu și similar în reglarea sistemelor biocibernetice, Al IV-lea Colocviu de Sisteme - Modele Informatică și Cibernetică, vol. rezum., p.86, București, 19-20.X.1987.

REFERAT

Un grad înalt de prevenire a recidivei infarctului prin 30 mg/zi asipirină, comparativ cu 1000 mg/zi; rezultatele studiului Cottbus pe o perioadă de peste 2 ani

W.Forster, W.Hoffmann

Biomed. Biochim. Acta, 1988, 47, 10/11, 248-291

Aspirina este larg utilizată în prevenirea recidivei infarctului în terapia cronică, în doze unice mai mici sau mai mari. Faptul că nu toți pacienții, în aceleași condiții de boală cardiacă ischemică, sînt protejați de un nou infarct prin doze înalte sau mai reduse de aspirină, a adus, după vehicularea așa-numitului concept numit "enigma aspirinei", necesitatea răspunsului la întrebarea: cîtă aspirină trebuie administrată pentru a avea un efect farmacologic lipsit de riscuri.

S-a constatat că, la tratamentul cu doză mică - 30 mg/zi, procentul de apariție a reacțiilor adverse la aspirină este 5%, pe cînd la 1000 mg/zi, acesta se ridică la 20%. De asemenea, lucrări anterioare au arătat că aspirina inhibă sinteza de tromboxani în proporție de 95% și în doză de 0,45 mg/kilocorp/zi, ceea ce pentru un adult de aproximativ 70 kg înseamnă o doză unică de 30 mg/zi. Pedersen și Fitzgerald (New Engl.J.Med., 1984, 311, 1206-1211) au găsit că inhibiția presistemică a ciclooxigenazei în plachete conduce la inhibiția specifică a sintezei de tromboxani prin doze foarte mici de aspirină. Tema fiind luată în studiu de mai multe echipe de cercetători, pare să se fi ajuns la concluzia că în prevenirea reinfarctului, un dozaj redus de aspirină are un efect superior dozajului înalt, care și la ora actuală este folosit pe scară largă.

Autorii au pus în evidență, într-un tabel, diferențele de mortalitate și reapariția infarctului pe grupe de vîrstă și în funcție de unele particularități (prezența anginei pectoriale, hipercolesterolemia). Studiul a fost condus timp de doi ani (1.I.1981-30.XII.1983), incluzînd toți pacienții din districtul Cottbus (Germania) pe 701 pacienți din 900.000 locuitori. Concluzia: o superioritate a eficacității aspirinei, statistic semnificativă la doza de 30 mg/zi la pacienții peste 50 de ani, la bărbați și la cei cu angină pectorală.

Silvia Chereches

Combinații complexe ale cromului cu antibiotice de tip beta-lactamic

Maria Brezeanu*, Victoria Aldea**, Marius Andruh*

* Facultatea de Chimie, București
** Facultatea de Farmacie, București

REZUMAT

Folosind drept liganzi patru peniciline beta-lactamice (meticilină, oxacilină, cloxacilină și carbenicilină) iar ca ion metalic, cromul, am obținut combinații complexe, care corespund următoarelor tipuri generale:

CrL_3 (L = meticilină, oxacilină, cloxacilină) și Cr_2 (*carbenicilină*)$_3$.

Compușii au fost caracterizați prin: analiză elementară, conductivitate electrică moleculară, spectre electronice, aspecte de vibrație.

În scopul obținerii și caracterizării unor combinații complexe care să conțină ca ion metalic central cromul, iar ca liganzi: meticilina, oxacilina, cloxacilina, carbenicilina, am urmărit să stabilim în primul rînd condițiile de obținere în funcție de următorii parametri:

- raportul componentelor;
- natura anionului sării;
- temperatura.

Conducînd sinteza în condiții experimentale bine definite în funcție de parametrii menționați mai sus, am reușit să obținem și să caracterizăm o serie de combinații complexe, a căror compoziție se încadrează în următoarele tipuri generale:

CrL_3 (L=meticilină, oxacilină, cloxacilină)

Cr_2 (*carbenicilină*)$_3$

Combinațiile se prezintă sub forma unor substanțe de culoare violet, stabile în aer, ușor solubile în DMF, mai greu solubile în alcool etilic și alcool metilic.

Avînd în vedere că antibioticul este administrat la temperaturi mai ridicate decît cele normale, s-a constatat că variind acest factor, natura combinației complexe nu este modificată, influențată fiind doar viteza de formare a acesteia.

Conductivitatea electrică moleculară

În scopul confirmării formulării atribuite combinațiilor complexe studiate, în sensul stabilirii tipu-

Tabelul I

Determinări de conductivitate electrică moleculară

Combinația complexă	Λ *in ohmi*$^{-1}$ *cm*^{2} *mol*$^{-1}$		Tipul de electrolit
	in DMF	*in metanol*	
	în DMF	în metanol	
Cr (*meticilina*)$_3$	15,5	25,3	neelectrolit
Cr (*oxacilina*)$_3$	8,7	12	neelectrolit
Cr (*cloxacilina*)$_3$	13	10,2	neelectrolit
Cr_2 (*carbenicilina*)$_3$	8,2	9,4	neelectrolit

lui de electrolit, au fost efectuate determinări de conductivitate electrică moleculară.

Datele obținute pentru combinațiile complexe ale cromului (III) sînt prezentate în tabelul I.

Rezultatele au fost interpretate pe baza datelor existente în literatură, referitoare la limitele între care se încadrează valorile conductivității electrice moleculare pentru diferite tipuri de electroliți.

Spectre electronice

Combinațiile cromului (III) prezintă o structură octaedrică; numărul combinațiilor complexe în care acest ion crom (III) se găsește într-o înconjurare tetraedrică este foarte mic, dintre acestea pot fi menționate combinația ($PCrCl_8(PCl_4^+ CrCl_4^+)$ și acidul tungstocromic.

Din examinarea diagramei Tanabe-Sugano stabilită pentru ionii metalici cu configurație d^3 (fig.1), într-un cîmp de simetrie octaedrică se prevăd trei tranziții permise de spin și anume:

$^4T_{2g}(F) \leftarrow {}^4A_{2g}$

$^4T_{1g}(F) \leftarrow {}^4A_{2g}$

$^4T_{1g}(P) \leftarrow {}^4A_{2g}$

Corespunzător acestor tranziții sînt de așteptat trei benzi de absorbție în domeniul lungimilor de undă mari (1,2).

Toate aceste benzi permise de spin pot fi observate în spectrele combinațiilor complexe ai căror liganzi nu prezintă absorbție în domeniul ultraviolet.

Banda care apare la aproximativ 30.000 cm^{-1} atribuită tranziției $^4T_{1g}(P) \leftarrow {}^4A_{2g}$ este în general în intensitate mai redusă decît celelalte două benzi permise de spin, în concordanță cu formularea ca o tranziție de doi electroni într-un cîmp puternic, fiind acoperită de benzile cu transfer de sarcină.

În anumite condiții au fost observate și benzi atribuite tranzițiilor interzise de spin.

Combinațiile cromului (III) cu structură octaedrică prezintă adeseori o scindare pronunțată a benzii atribuită tranziției permisă de spin care apare la energie joasă: $^2T_{2g} \leftarrow {}^4A_{2g}$. Această scindare poate fi atribuită unei distorsiuni a cîmpului cristalin tetragonal sau contribuțiilor σ și π ale liganzilor (3).

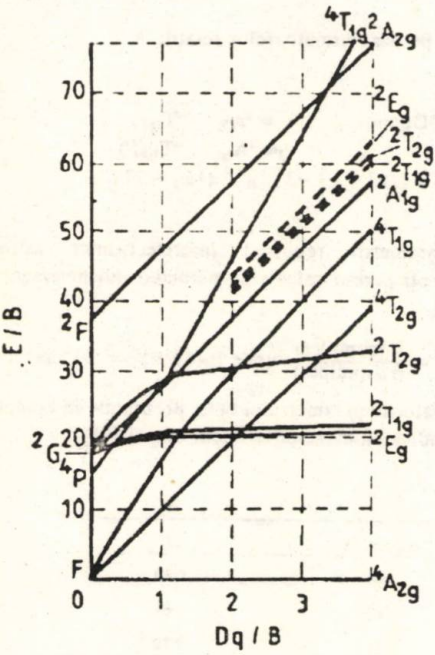
Pentru a obține unele informații privind structura combinațiilor complexe au fost înregistrate spectrele electronice în reflexie ale acestora (fig.2, 3).

Din examinarea spectrelor electronice înregistrate pentru *Cr(meticilină)*$_3$, *Cr(oxacilină)*$_3$, *Cr(cloxacilină)*$_3$, *Cr*$_2$*(carbenicilină)*$_3$, se ajunge la concluzia că acestea pot fi interpretate în termenii unei structuri octaedrice distorsionate tetragonal.

Pe baza diagramei Tanabe-Sugano, benzile care apar în spectrele acestor combinații pot fi atribuite în felul următor:

- banda care apare la 410-420 nm tranziției $^4T_{1g}(P) \leftarrow {}^4A_{2g}$.
- banda care apare la 580-600 nm tranziției $^4T_{2g} \leftarrow {}^4A_{2g}$.
- banda cu energia cea mai mare și intensitatea cea mai mică la cca 300 nm care corespunde tran-

Fig.1 Diagrama Tanabe—Sugano pentru ion d^3.



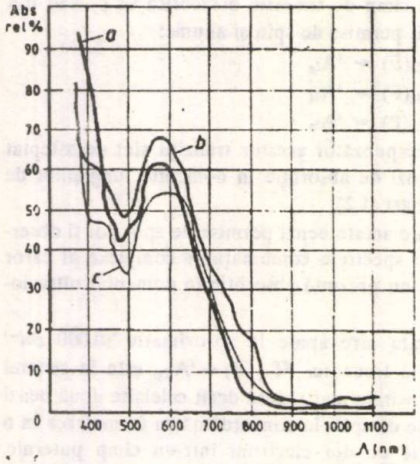


Fig.2 Spectre electronice ale combinațiilor CrL_3.

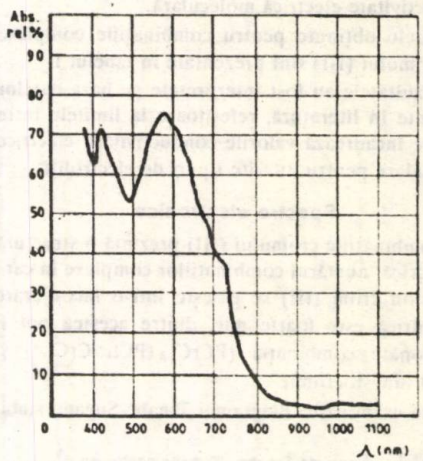


Fig.3 Spectrul electronic al combinației Cr_2 (carbenicilina)$_3$.

ziției $^4T_{1g}(P) \leftarrow {}^4A_{2g}$ este acoperită de benzile cu transfer de sarcină sau de cele proprii ligandului.

Asimetria benzii ν_1 ar putea fi interpretată pe baza unei distorsiuni tetragonale de la simetria octaedrică, ceea ce poate avea ca efect o scindare a benzii corespunzătoare tranziției $^4T_{2g} \leftarrow {}^4A_{2g}$ și nu se observă în spectrele înregistrate.

Spectrele celor patru combinații complexe ale Cr(III) cu antibioticele studiate sînt foarte asemănătoare, micile diferențe apărute se datoresc diferențelor în structurile liganzilor care se resimt în natura sferei de coordinare.

Prezența în spectrele electronic ale combinațiilor complexe ale cromului a cel puțin două benzi bine conturate, face posibilă calcularea parametrilor $10D_2$ pe baza următoarelor relații:

$$10Dq = \nu_1 \qquad \nu_1 = {}^4A_{2g} \rightarrow {}^4T_{2g}$$

$$\nu_2 = {}^4A_{2g} \rightarrow {}^4T_{1g}(F)$$

$$B = (2\nu_1^2 + \nu_2^2 - 3\nu_1\nu_2) / (15\nu_2 - 27\nu_1)$$

Parametrii repulsiei interelectronice astfel obținuți permit calcularea parametrului nefelauxetic β.

$$\beta = \frac{B\,(complex)}{B_0(ionliber)} \quad \text{unde } B_0(Cr^{3+}) = 918cm^{-1}$$

Valorile parametrului beta, prezentate în tabelul II, indică un caracter covalent apreciabil.

Tabelul II

Combinația	$10\,D_q\,(cm^{-1})$	$B\,(cm^{-1})$	β
Cr (cloxacilina)$_3$	16950	765	0,83
Cr (oxacilina)$_3$	16770	742	0,81
Cr$_2$ *(carbenicilina)*$_3$	17240	651	0,70

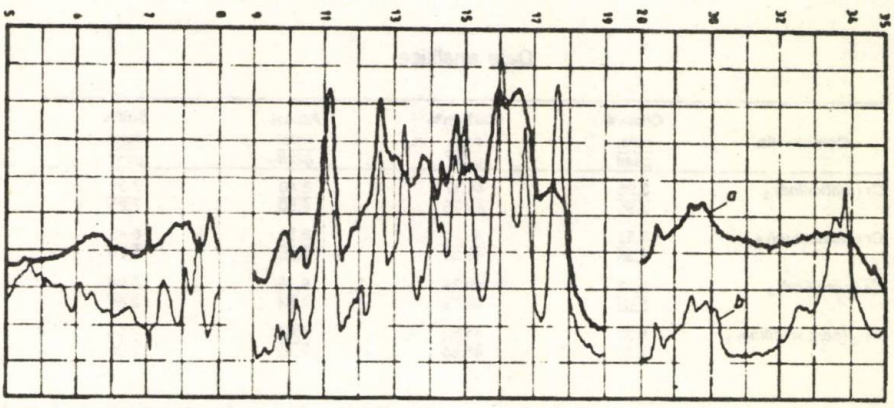


Fig.4 Spectrul de vibrație: a) Cr (meticilina) $_3$; b) Meticilină.

Spectre de vibrație

Din examinarea fig.4 se desprind următoarele concluzii referitoare la modul de coordinare al liganzilor:

- banda amidă I, care la antibioticele lactam-tiazolidenice, în stare liberă, apar în regiunea 1.640-1.675 cm^{-1} sub forma unor benzi întinse, se deplasează în spectrele combinațiilor complexe spre frecvențe mai mari, lărgindu-se foarte mult;

- în domeniul în care apare banda amidă II (1.492-1.550 cm^{-1}) se constată o comportare diferită a celor trei combinații și anume: în spectrul combinațiilor conținînd meticilină și cloxacilină, banda se deplasează spre numere de undă mai mari, iar în spectrele combinațiilor conținînd oxacilină și carbenicilină spre numere de undă mai mici;

- o situație asemănătoare se constată referitor la banda amidă III și anume: în spectrul combinațiilor cu meticilină și cloxacilină, banda respectivă se deplasează spre numere de undă mai mari, iar în spectrele combinațiilor care conțin oxacilină și carbenicilină spre numere de undă mai mici.

În ceea ce privește cel de al doilea domeniu spectral, important din punctul de vedere considerat, anume acela în care absorbția este atribuită vibrațiilor scheletului lactam-tiazolidină se desprind următoarele:

- în unele combinații, benzile de absorbție caracteristice modului de vibrație ale scheletului lactam-tiazolidinic sînt deplasate spre energii mai mari, iar în altele dispar, ceea ce indică implicarea acestuia la formarea legăturilor în combinațiile respective. În spectrul combinațiilor cromului cu meticilina, oxacilina, cloxacilina, banda de absorbție atribuită vibrației de valență carbonil-lactamic apare deplasată către numere de undă mai mari în cazul combinațiilor $Cr(met)_3$ și $Cr(ox)_3$, iar în cazul combinației $Cr(clox)_3$ spre numere de undă mai mici.

În spectrul combinației $Cr_2(carb)_3$ această bandă apare la 1.770 cm^{-1} ca și în spectrul ligandului liber,

Tabelul III

Date analitice

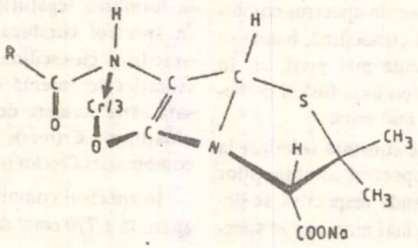
Combinația	Crom% calc. / găsit	Carbon% calc. / găsit	Azot% calc. / găsit	Sulf% calc. / găsit
Cr (meticilina) $_3$	3,95 / 3,85	46,17 / 49,75	6,40 / 6,80	7,31 / 7,25
Cr (cloxacilina) $_3$	3,51 / 3,56	46,21 / 48,35	8,51 / 8,23	6,48 / 5,79
Cr (oxacilina) $_3$	3,78 / 3,92	49,74 / 48,78	9,16 / 9,54	6,98 / 6,84
Cr $_2$ (carbenicilina) $_3$	8,22 / 7,35	45,53 / 45,95	6,64 / 7,12	7,53 / 7,05

indicînd faptul că această grupare nu este implicată în interacția metal-ligand.

În spectrele celor patru antibiotice, vibrația de întindere asimetrică COO^- a ionului carboxilat apare la 1.610 cm^{-1}, iar vibrația de întindere asimetrică la aproximativ 1.390-1.410 cm^{-1}. În spectrele combinațiilor complexe ale cromului conținînd meticilină, oxacilină și cloxacilină, aceste benzi se găsesc în același domeniu, spre deosebire de combinația conținînd carbenicilină în spectrul căreia aceste benzi sînt deplasate și apar la 1.640 cm^{-1}, respectiv 1.380 cm^{-1}.

S-au propus următoarele structuri ale combinațiilor complexe obținute pe baza datelor măsurătorilor de: conductivitate electrică moleculară, analiza spectrelor electronice, a stereochimiei liganzilor și a stoechiometriei combinațiilor (fig.5).

Fig.5 Structurile combinațiilor complexe ale cromului.



Partea experimentală

Sinteza și analiza combinațiilor

Cr(meticilină)$_3$. La soluția obținută prin dizolvarea a 0,5 g meticilină în 10 ml apă se adaugă o soluție obținută din 0,10 g clorură de crom (III) dizolvată în 10 ml apă. După scurt timp, apare o substanță de culoare gris-bleu care se filtrează după aproximativ 24 de ore și se spală cu apă distilată.

Cr(cloxacilină)$_3$. La soluția obținută prin dizol-

varea a 1,5 g cloxacilină în 10 ml apă se adaugă 0,1 g clorură de crom (III) dizolvată în 10 ml apă. Substanța separată imediat, de culoare tot gris-bleu, se filtrează și se spală cu apă distilată.

Cr(oxacilina)$_3$. La soluția apoasă conținînd clorură de crom (III) s-a adăugat soluția de 0,5 g oxacilină dizolvată în 10 ml apă. Substanța separată, de culoare gris-bleu, se filtrează și se spală cu apă.

Cr$_3$*(carbenicilina)*$_4$. Se dizolvă 0,5 g carbenicilină în 15 ml apă și se adaugă o soluție de 0,2 g clorură de crom (III) dizolvată în 10 ml apă. În timp se separă o substanță de culoare albastru închis.

În tabelul III sînt prezentate rezultatele analizei chimice elementare.

În concluzie, se poate afirma că, în cele patru combinații prezentate, liganzii participă la formarea legăturilor prin intermediul atomilor de azot al grupării amido și de oxigen al grupării beta-lactamice.

BIBLIOGRAFIE

1. **Foster L.S., Arnond K.D.** — J. Chem. Phys., 1961, 34, 2193

2. **Sugano S., Tanabe Y.** - Soc. Jap., 1958, 13, 880

3. **Wentworth R.A.D., Piper T.S.** - Inorg. Chem., 1965, 4, 4.709

REFERAT

Influența pentoxifilinei administrată *in vivo* asupra sintezei de PGI_2 în venele varicoase umane

W.Sziegolett, H.Albert, H.Liebal, H.J.Mest
Biomed. Biochim. Acta, 1988, 47, 10/11, 238-240

Pentoxifilina este folosită în tratamentul bolii vasculare obstructive. Activitatea ei este oarecum similară cu aceea a prostaciclinei sintetizată în țesutul vascular. Unele studii in vitro au dovedit că pentoxifilina poate stimula formarea de PGI_2 în arterele ombilicale la om și animal. S-a pus întrebarea dacă un răspuns similar poate fi observat în vasele umane in vivo și dacă poate fi explicat efectul antitrombotic al substanței.

În studiul de față, autorii și-au propus cuantificarea sintezei de PGI_2 în venele varicoase umane cu și fără administrarea pentoxifilinei la pacienți suferind de varice.

S-au administrat 100 mg pentoxifilină intravenos în timpul operației de smulgere a venelor varicoase la pacienți care nu au avut în antecedente vreo boală acută sau cronică și care nu au primit în ultimele 10 zile înainte de operație inhibitori de cicloexigenază.

Autorii consideră că investigațiile efectuate de ei *in vivo* demonstrează efectul unor doze clinic relevante de pentoxifilină asupra sintezei de PGI_2 în venele umane varicoase. De asemenea, s-a constatat că lipsa de răspuns a venelor la pentoxifilină este mai redusă decît în artere, ceea ce a dus la concluzia că ar fi posibil ca venele varicoase să fie mai puțin sensibile la stimularea sintezei de PGI_2, provocată de pentoxifilină.

Se cer investigații suplimentare, *in vivo* în condiții variabile pentru explicarea efectelor pentoxifilinei în clinica practică.

Silvia Chereches

Imina 1,8-dihidroxi-2-acetil-naftalinei

M. Roşca, Viorica Cucu

Catedra de Farmacologie, Facultatea de Farmacie Cluj-Napoca

1,8-dihidroxi-2-acetil-naftalina a fost izolată în 1958 de Pailer şi colaboratorii (2), din scoarţa de *Rhamnus frangula*, prin antrenare cu vapori de apă, după hidroliza acidă a materialului vegetal.

Pentru purificarea substanţei, autorii (2) au recomandat între alte metode, trecerea ei pe o coloană scurtă de celuloză şi eluare cu amoniac concentrat. Procedînd după indicaţiile autorilor, s-au obţinut întotdeauna două zone, una cu fluorescenţă galbenă, cealaltă cu fluorescenţă portocalie.

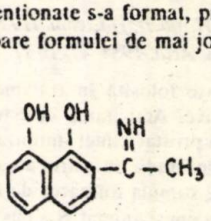
Autorii mai sus citaţi au recomandat, de asemenea, cromatografia pe hîrtie Whatman 1, cu eluent iso-propanol: amoniac concentrat (6:20). Cromatografiind, în acest sistem s-a obţinut, pe lîngă spotul cu R_f = 0,76 şi fluorescenţă galbenă - corespunzător 1,8-dihidroxi-2-acetil-naftalinei - şi un al doilea spot, cu R_f = 0,66 şi fluorescenţă portocalie.

Pentru a stabili ce reprezintă al doilea spot obţinut în condiţiile experimentale indicate, ne-am propus să izolăm substanţa corespunzătoare.

Eluatele, reprezentînd cele două zone de pe coloana de celuloză pe care a fost trecută 1,8-dihidroxi-2-acetil-naftalina şi eluată cu amoniac concentrat, au fost precipitate prin acidulare cu acid clorhidric concentrat răcit la gheaţă, iar precipitatele extrase cu eter etilic. Soluţia eterică corespunzătoare zonei galbene, după îndepărtarea eterului etilic, a depus cristale de 1,8-dihidroxi-2-acetil-naftalină. Soluţia eterică corespunzătoare zonei portocalii, după îndepărtarea solventului a depus un reziduu insolubil în eter de petrol. Prin solubilizarea acestui reziduu în acetonă şi precipitare cu eter de petrol s-a obţinut o pulvere cristalină, de culoare galben-portocalie, care, la cromatografia pe hîrtie Whatman 1 cu eluent iso-propanol:acid clorhidric concentrat:apă (2:1:4), a prezentat un singur spot cu R_f = 0,66. Punct de topire: 167-168°.

Aceeaşi substanţă s-a obţinut prin simpla dizolvare a 1,8-dihidroxi-2-acetil-naftalinei în amoniac concentrat. Deja după 30 de minute de la dizolvare, a apărut un precipitat cristalin şi culoarea soluţiei, iniţial galben-cristalin, a virat în roşu-portocaliu. Precipitatul cristalin separat a doua zi prin filtrare a fost uscat în exicator, el reprezentînd 88,03% din cantitatea de 1,8-dihidroxi-2-acetil-naftalină luată în lucru. Substanţa dizolvată în acetonă şi precipitată cu eter e petrol se prezintă în cristale aciculare, galben-portocalii, şi a avut acelaşi R_f ca şi substanţa obţinută de pe coloana de celuloză. Punct de topire: 167-168°. Punctul de topire al amestecului celor două substanţe nu a prezentat depresiune. Randament = 51,14%.

Luînd în consideraţie structura 1,8-dihidroxi-2-acetil-naftalinei, am presupus că în condiţiile experimentale menţionate s-a format, probabil, o imină corespunzătoare formulei de mai jos.



1,8-dihidroxi-2-acet-imino-naftalina

Azotul pentru această imină:

- calculat: 6,96
- găsit: 7,16: 7,22.

Pentru confirmarea structurii de imină am verificat absenţa funcţiei carbonil şi am efectuat spec-

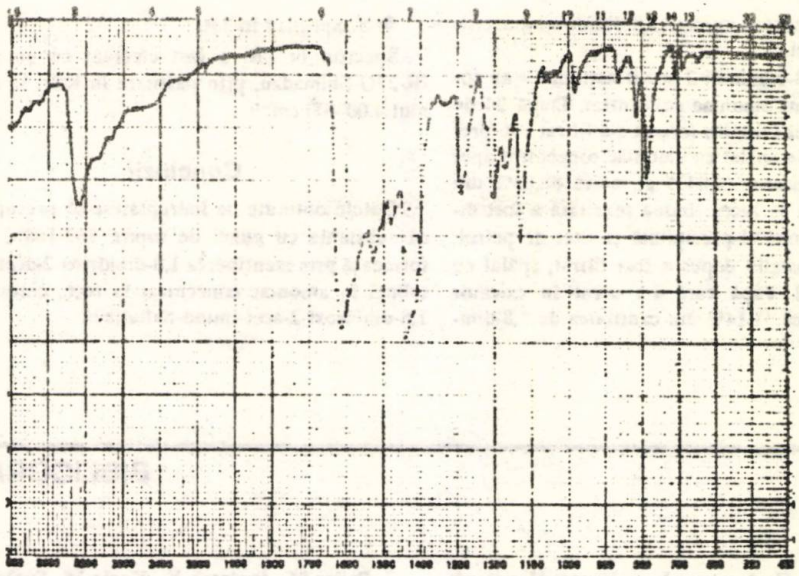


Fig.1 Spectrul în I.R. al 1,8-dihidroxi-2-acet-imino-naftalinei.

trul în I.R. al substanței.

Substanța obținută s-a cromatografiat pe strat subțire de silicagel comparativ cu 1,8-dihidroxi-2-acetil-naftalina, cu eluent xilen: acetat de etil (9:1), revelator fiind o soluție de 2,4-dinitro-fenilhidrazină. Spotul corespunzător 1,8-dihidroxi-2-acetil-naftalinei s-a colorat în roșu-portocaliu, în timp ce spotul substanței cercetate nu s-a modificat, indicînd lipsa funcției carbonil.

În spectrul în I.R. al substanței, banda caracteristică funcției carbonil de la 1,8-dihidroxi-2-acetil-naftalină din domeniul 1.630-1.650 cm^{-1} nu mai apare (3); în schimb la 1.610 cm^{-1} apare o bandă puternică caracteristică pentru vibrația de deformare $\delta N—H$, iar la 3.275 cm^{-1} apare o bandă puternică, de asemenea caracteristică vibrației de valență a iminelor, adică $\nu N—H$ (fig.1).

Partea experimentală

● 1. Cromatografie pe coloană

S-a utilizat coloane cu diametrul de 1,5 cm. Adsorbant: celuloză Schuchardt 5 g pentru 0,0112 g 1,8-dihidroxi-2-acetil-naftalină. Eluent: amoniac concentrat.

● 2. Cromatografie pe hîrtie

Hîrtie Whatman 1. Eluenți: iso-propanol:amoniac concentrat (6:20) și iso-propanol:acid clorhidric concentrat:apă (2:1:4). Distanța de migrare: 10 cm. Timp de migrare: patru, respectiv 5 ore.

● 3. Cromatografie pe strat subțire

Pentru cinci plăci de dimensiunea 10 x 15 cm s-au folosit 10 g silicagel G Merk și 20 ml apă. Eluent: xilen:acetat de etil (9:1). Distanța de migrare: 10 cm. Timp de migrare: 30 minute. Revelator: soluție 0,3% de 2,4-dinitro-fenilhidrazină în

acid sulfuric concentrat.

● 4. Obținerea iminei 1,8-dihidroxi-2-acetil-naftalinei

0,0493 g 1,8-dihidroxi-2-acetil naftalină s-au solubilizat în 8 ml amoniac concentrat. După 24 de ore, precipitatul cristalin format s-a filtrat sub presiune redusă, s-a spălat cu amoniac concentrat apoi s-a uscat în exicator (0,0435 g), adică 88,03% din substanța luată în lucru. Imina rezultată a fost dizolvată în acetonă și precipitată cu eter de petrol. Precipitatul cristalin depus a fost filtrat, spălat cu eter de petrol, după care s-a uscat în exicator (0,0252 g), adică 51,14% din cantitatea de 1,8-dihidroxi-2-acetil-naftalină luată în lucru.

● 5. Spectrul în I.R.

Spectrul în I.R. a fost efectuat cu un aparat IR-27G-Shimadzu, prin pastilare în KBr, în domeniul 4.00-400 cm^{-1}.

Concluzii

Datele obținute ne îndreptățesc să presupunem că substanța cu punct de topire 167-168°C ce se formează prin menținerea 1,8-dihidroxi-2-acetil-naftalinei în amoniac concentrat la rece, corespunde 1,8-dihidroxi-2-acet-imino-naftalinei.

BIBLIOGRAFIE

1. **List H.P., Horhammer L.** — Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, vol.I, p.142, Springer Verlag, Berlin, 1967

2. **Paller M., Jentzsch K., Kump W., Fuchs L.** — Monatshefte fur Chemie, 1958, 89, 540

3. **Roșca M., Cucu V.** — Farmacia, 1972, 20, 695.

Cercetări în seria acizilor alcoxibenzoici. Tioureide ale acidului 3,4,5-trimetoxibenzoic

Al.Missir, Ileana Chiriță, Carmen Limban

REZUMAT

Prin condensarea izotiocianatului de 3,4,5-trietoxibenzoil cu unele amine și diamine au fost obținute 14 noi tioureide ale acidului 3,4,5-trietoxibenzoic, necitate în literatură. Au fost stabilite condițiile de lucru cele mai favorabile și unele proprietăți fizice ale compușilor. Rezultatele analizei cantitative a elementelor și spectrogramele în infraroșu au confirmat structura.

O serie de lucrări efectuate de noi asupra derivaților acizilor alcoxibenzoici s-au concretizat prin obținerea de tioureide și ureide ale acidului 3,4,5-trietoxibenzoic (1-6), acidului 3,4,5-trietoxibenzoic (7-9) și acidului 2,6-dimetoxibenzoic (10-11). Deoarece testările farmacodinamice preliminare efectuate asupra unora dintre compușii sintetizați au pus în evidență acțiuni hipocolesterolemiante, hipoglicemiante, antimetabolice și hiposecretorii gastrice, am considerat a fi utilă continuarea cercetărilor noastre în acest domeniu.

În acest scop, am condensat izotiocianatul de 3,4,5-trietoxibenzoil cu unele amine și diamine, în acetonă anhidră la reflux, obținînd o serie de noi derivați ai acidului 3,4,5-trietoxibenzoic a căror structură este redată în tabelul I. Izotiocianatul necesar a fost preparat prin tratarea clorurii acidului cu tiocianat de amoniu, iar acidul 3,4,5-trietoxibenzoic și clorura sa au rezultat prin etoxilarea acidului galic și, respectiv, clorurare cu clorură de tionil.

Noii compuși (I-XIV) pot fi încadrați în două grupe:

1. Acil-tioureide N-monosubstituite (I-VII), într-un caz (VIII), unul dintre atomii de azot din tiouree aparținînd unui nucleu piperazinic.

2. Alchilen- sau fenilen-bis (acil-tioureide) (X-XIV) la care între fracțiunile tioureidice se găsește o catenă alifatică sau un nucleu benzenic; la compusul IX, atomii de azot neacilați ai fracțiunii tioureidice fac parte dintr-un nucleu piperazinic.

Rezultatele determinărilor cantitative ale elementelor constitutive, menționate în tabelul II, care se încadrează în limitele erorilor experimentale admise, ca și analiza spectrală în infraroșu, care a pus în evidență grupele structurale caracteristice comune și specifice ale compușilor studiați, au confirmat structura dedusă prin sinteză.

Partea experimentală

I. N-(3,4,5-Trietoxibenzoil)-N-(α-naftil)-tiouree

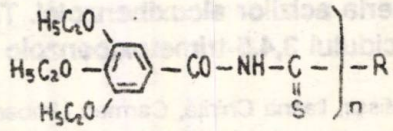
Se dizolvă 2,73 g (0,01 moli) clorură a acidului 3,4,5-trietoxibenzoic în 25 ml acetonă anhidră, în soluția rezultată adăugîndu-se 0,76 g (0,01 moli) tiocianat de amoniu; amestecul de reacție se încălzește apoi, la reflux, sub agitare continuă. După răcire, se picură o soluție de 1,43 g (0,01 moli) α-naftilamină în 15 ml acetonă anhidră și se încălzește la reflux încă o oră. Amestecul se toarnă peste 500 ml apă, precipitatul format se izolează prin filtrare, se usucă și se purifică prin recristalizări repetate din alcool izopropilic. Rezultă 2,35 g (rdt.=53,58%) cristale albe, aciculare, strălucitoare, p.t.=157 °C, solubile la rece în acetonă, cloroform, benzen, dioxan, DMF, la cald în alcool metilic, alcool etilic, alcool izopropilic, alcool butilic normal, DMSO și insolubile în apă.

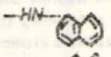
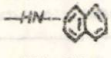
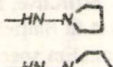
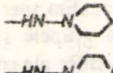
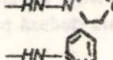
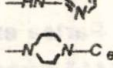
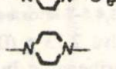
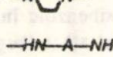
II. N-(3,4,5-Trietoxibenzoil)-N'-(β-naftil)-tiouree

Se aplică același procedeu, luînd în lucru 1,43 g (0,01 moli) β-naftilamină; după recristalizare din alcool izopropilic se obțin 2,20 g (rdt.=50,17%(

Tabelul I

Structura compușilor sintetizați



Număr compus	n	R
I	1	
II	1	
III	1	$-HN-CH_2-CH=CH_2$
IV	1	
V	1	
VI	1	
VII	1	
VIII	1	
IX	2	
X	2	$-HN-A-NH-$	$A = -(CH_2)_2-$
XI	2	$-HN-A-NH-$	$A = -(CH_2)_3-$
XII	2	$-HN-A-NH-$	$A = -(CH_2)_6-$
XIII	2	$-HN-A-NH-$	$A = C_6H_4-(o)$
XIV	2	$-HN-A-NH-$	$A = C_6H_4-(p)$

microcristale albe, p.t.=138°C, solubile la rece în acetonă, cloroform, benzen, dioxan, DMF, la cald în alcool metilic, alcool etilic, alcool izopropilic, DMSO și insolubile în apă.

III. N-(3,4,5-Trietoxibenzoil)-N'-alil-tioureea

Folosind aceeași tehnică de lucru cu 0,57 g (0,76 ml) (0,01 moli) alilamină, după purificare din amestec alcool butilic normal:apă (1:1) rezultă 2,18 g (rdt.62%) cristale albe, mari, pufoase, p.t.=129° C, solubile la rece în alcool metilic, alcool etilic, alcool propilic normal, acetonă, cloroform, benzen, dioxan, DMF, la cald în DMSO și insolubile în apă.

Tabelul II

Determinarea cantitativă a elementelor

Număr compus	Formula moleculară	Greutate moleculară	Determinare cantitativă C % t/e	H % t/e	N % t/e	S % t/e
I	$C_{20}H_{26}N_2O_4S$	438,53	65,73 65,45	5,98 5,70	6,39 6,52	7,31 7,40
II	$C_{20}H_{26}N_2O_4S$	438,53	65,73 65,55	5,98 6,10	6,39 6,13	7,31 7,15
III	$C_{17}H_{24}N_2O_4S$	352,44	57,93 57,82	6,86 6,73	7,95 7,75	9,10 8,87
IV	$C_{19}H_{26}N_2O_4S$	366,47	58,99 59,15	7,15 6,95	7,65 7,38	8,75 8,92
V	$C_{19}H_{28}N_2O_4S$	380,49	59,97 60,15	7,42 7,35	7,36 7,50	8,43 8,25
VI	$C_{18}H_{26}N_2O_5S$	382,47	56,52 56,72	6,85 6,98	7,33 7,58	8,38 8,75
VII	$C_{19}H_{23}N_3O_4S$	389,45	58,59 58,42	5,95 6,12	10,79 10,64	8,23 8,32
VIII	$C_{24}H_{31}O_4N_3S$	457,57	62,99 62,82	6,83 6,95	9,18 9,02	7,01 7,06
IX	$C_{32}H_{44}O_8N_4S_2$	676,83	56,74 56,85	6,50 6,35	8,28 8,40	9,46 9,35
X	$C_{30}H_{42}O_8N_4S_2$	650,80	55,36 55,40	6,51 6,55	8,61 8,45	9,85 9,70
XI	$C_{31}H_{44}O_8N_4S_2$	664,82	56,00 55,80	6,67 6,75	8,43 8,35	9,65 9,70
XII	$C_{34}H_{50}O_8N_4S_2$	706,90	57,76 57,55	7,13 7,05	7,93 7,75	9,07 9,18
XIII	$C_{34}H_{42}O_8N_4S_2$	698,84	58,42 58,30	6,06 6,18	8,02 7,85	9,18 9,02
XIV	$C_{34}H_{42}O_8N_4S_2$	698,84	58,42 58,26	6,06 6,16	8,02 8,15	9,18 9,06

t = teoretic; e = experimental

IV. N-(3,4,5-Trietoxibenzoil)-N',N'-tetrametilen-tiouree

Lucrîndu-se asemănător cu 0,71 g (0,83 ml) (0,01 moli) pirolidină și folosind la recristalizare amestec alcool izopropilic:apă (1:1), au rezultat 2,12 g (rdt.=58%) cristale albe, sidefoase, p.t.=172° C, solubile la rece în alcool metilic, alcool etilic, alcool propilic normal, alcool izopropilic, cloroform, acetonă, benzen, dioxan, DMF, DMSO, greu solubile la rece în alcool butilic normal și insolubile în apă.

V. N-(3,4,5-Trietoxibenzoil)-N',N'-pentametilen-tiouree

Folosind la condensare 0,85 g (1 ml) (0,01 moli) piperidină, după recristalizare din amestec alcool izopropilic:apă (2:1) s-au obținut 2,16 g (rdt.=57%) cristale albe, mari, pufoase, p.t.=163°C, solubile la rece în alcool metilic, alcool etilic, acetonă, cloroform, benzen, DMF, dioxan și la cald în alcool propilic normal, alcool izopropilic, alcool butilic normal, insolubile în apă.

VI. N-(3,4,5-Trietoxibenzoil)-N',N'-anhidro-bis(2-hidroxietil)-tiouree

Compusul se obține în același mod, cu 0,87 g (0,86 ml) (0,01 moli) morfolină; prin purificare din alcool izopropilic au rezultat 2,33 g (rdt.=61%) microcristale albe, strălucitoare, p.t.=161°C, solubile la rece în acetonă, cloroform, dioxan, DMF, DMSO, la cald în alcool metilic, alcool etilic, alcool propilic normal, alcool izopropilic și insolubile în apă.

VII. N-(3,4,5-Trietoxibenzoil)-N'-(2'-piridil)-tiouree

Se lucrează în același mod, cu 0,94 g (0,01 moli) 2-aminopiridină; după recristalizarea din alcool metilic se obțin 1,80 g (rdt.=46,22%) pulbere microcristalină galbenă, p.t.=94°C, solubilă la rece în alcool etilic, cloroform, acetonă, benzen, DMF, la cald în alcool metilic și insolubilă în apă.

VIII. N-(3,4,5-Trietoxibenzoiltiocarbamoil)-N'-fenilpiperazina

Modul de lucru asemănător, fiind necesare 1,62 g (0,01 moli) fenilpiperazină; produsul brut se purifică din alcool butilic normal, obținîndu-se 2,15 g (rdt.=46,94%) cristale pufoase, slab galbene, p.t.=130-131° C, solubile la rece în acetonă, cloroform, benzen, la cald în alcool etilic, alcool propilic normal, alcool butilic normal, DMSO, insolubile în apă.

IX. 1,4-Bis N-(3,4,5-Trietoxibenzoil)-tiocarbamoil-piperazina

Prin aceeași metodă de sinteză și cu 0,43 g (0,005 moli) piperazină anhidră, după recristalizare din amestec alcool butilic normal:acetonă (1:1), au rezultat 1,40 g (rdt.=41,42%) pulbere albă, microcristalină, p.t.=202-203°C, solubilă la cald în alcool propilic normal, alcool butilic normal, acetonă, toluen, dioxan, DMSO, DMF, greu solubilă la rece în cloroform, insolubilă în apă, alcool metilic.

X. N,N'-Bis(3,4,5-Trietoxibenzoil-tiocarbamoil)-etilendiamina

Tehnica de lucru similară compușilor precedenți folosindu-se la condensare 0,30 g (0,34 ml) (0,005 moli) etilendiamină anhidră. După recristalizare din amestec alcool propilic normal:alcool butilic normal (1:1) s-au obținut 1,25 g (rdt.=38,41%) produs alb, pufos, p.t.=230°C, solubil la rece în cloroform, la cald în alcool butilic normal, acetonă, dioxan, DMSO, DMF, insolubil în alcool metilic, alcool etilic, apă.

XI. N,N'-Bis(3,4,5-Trietoxibenzoil-tiocarbamoil)-trimetilendiamina

Prin aceeași metodă de sinteză, cu 0,37 g (0,42 ml) (0,005 moli) 1,3-diaminopropan și prin purificare din amestec alcool izopropilic:alcool butilic normal (1:1) au rezultat 0,85 g (rdt.=25,60%) pulbere albă, microcristalină, p.t.=219°C, solubilă la rece în cloroform și acetonă, la cald în alcool butilic normal, benzen, DMF, insolubilă în alcool metilic, alcool etilic, apă, DMSO.

XII. N,N'-Bis(3,4,5-Trietoxibenzoil-tiocarbamoil)-hexametilendiamină

S-a folosit o tehnică de lucru asemănătoare, cu 0,58 g (0,005 moli) 1,6-diaminohexan, reducîndu-se timpul de refluxare, după adăugarea aminei, la 30 minute. Prin recristalizare din alcool izopropilic s-au obținut 1,35 g (rdt.=38,24%) microcristale albe, p.t.=128-130° C, solubile la rece în cloroform și benzen, la cald în alcool metilic, alcool etilic, alcool izopropilic, alcool butilic normal, DMF, DMSO, insolubile în apă.

XIII. N,N'-Bis(3,4,5-Trietoxibenzoil-tiocarbamoil)-o-fenilendiamina

Prin același procedeu, cu 0,54 g (0,005 moli) o-fenilendiamină și după purificare din alcool izopropilic au fost obținute 1,55 g (rdt.=44,36%) microcristale albe, p.t.=183-184°C, solubile la rece în cloroform, acetonă, benzen, la cald în alcool metilic, alcool etilic, alcool izopropilic, alcool butilic normal, DMSO și insolubile în apă.

XIV. N,N'-Bis(3,4,5-Trietoxibenzoil-tiocarbamoil)-p-fenilendiamina

Se aplică aceeași metodă de sinteză, folosind la condensare 0,54 g (0,005 moli) p-fenilendiamină și purificînd produsul brut prin recristalizare din alcool butilic normal. Au rezultat 1,35 g (rdt.38,64%) microcristale galbene, p.t.=202°C, solubile la rece în cloroform, la cald în benzen, greu solubile la cald în alcool metilic, alcool etilic, alcool propilic normal, alcool izopropilic, alcool butilic normal, insolubile în apă.

Concluzii

Lucrarea, o continuare a studiilor noastre asupra acizilor alcoxibenzoici, prezintă sinteza a 14 compuşi noi, derivaţi ai acidului 3,4,5-trietoxibenzoic, pe calea acid-clorură acidă-acilizotiocianat, acesta din urmă fiind apoi condensat cu diferite amine şi diamine.

Pentru fiecare compus au fost stabiliţi parametrii de lucru cei mai favorabili obţinerii unor randamente maxime, precizîndu-se unele proprietăţi fizice.

Rezultatele analizei cantitative a elementelor constitutive, ca şi spectrofotometria în infraroşu, au confirmat în întregime structura chimică prezumată.

BIBLIOGRAFIE

1. **Missir Al., Miu C., Cionga E.** — Farmacia (Buc.), 1977, 25, 2, 123-128

2. **Missir Al., Zota V., Neacşu Maria** — Farmacia (Buc.), 1978, 26, 3, 183

3. **Missir Al., Zota V., Neacşu Maria** — Farmacia (Buc.), 1979, 27, 4, 217

4. **Missir Al., Zota V., Neacşu Maria** — Farmacia (Buc.), 1980, 28, 3, 181

5. **Missir Al., Zota V., Soare Jeana, Chiriţă Ileana şi colab.** — Farmacia (Buc.), 1982, 30, 4, 225

6. **Soare Jeana, Missir Al., Chiriţă Ileana şi colab.** — Farmacia (Buc.), 1988, 36, 2, 75

7. **Soare Jeana, Missir Al., Chiriţă Ileana şi colab.** — Farmacia (Buc.), 1979, 27, 4, 211

8. **Soarea Jeana, Missir Al., Chiriţă Ileana, Zota V.** — Farmacia (Buc.), 1981, 29, 293

9. **Zota V., Soare Jeana, Missir Al., Chiriţă Ileana, Neacşu Maria** — Farmacia (Buc.), 1981, 29, 3, 139

10. **Missir Al., Zota V., Soare Jeana, Chiriţă Ileana** — Farmacia (Buc.), 1984, 32, 153

11. **Missir Al., Soare Jeana, Chiriţă Ileana, Casimato Ecaterina** — Farmacie (Buc.), 1985, 33, 3, 171.

Sinteza unor azometine: para-metoxibenziliden-2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-tiadia zoli

D.Oţeleanu, Gh.Zuchi, Maria Agnes Dimitriu

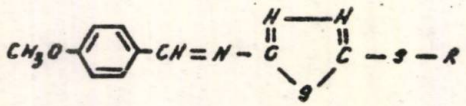
Disciplina Industria medicamentelor, Facultatea de Farmacie, U.M.F. Bucureşti

REZUMAT

Se prezintă sinteza a 11 produşi necitaţi în literatura de specialitate, din seria para-metoxibenziliden-2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazoli, obţinuţi prin reacţia de condensare dintre 2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazoli şi para-metoxibenzaldehida, în raport molar 1/1, în etanol absolut.

Structura acestor produşi a fost verificată prin analiza cantitativă a elementelor şi confirmată de spectrografia în IR, UV şi vizibil.

În continuarea studiului nostru, în vederea stabilirii unor relaţii între structura chimică şi activitatea biologică a unei noi serii de produşi, în nota de faţă prezentăm sinteza unor azometine (formula 1) rezultate din condensarea p-metoxibenzaldehidei cu 2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazoli.



În lucrările anterioare am menţionat considerentele care ne-au determinat să continuăm cercetările în acest domeniu, datorită faptului că în literatura pe care am avut posibilitatea să o cercetăm, apar unele referinţe privind activitatea unor compuşi cu structuri similare (7-14).

Prezentăm în tabelul I noii compuşi sintetizaţi care au fost analizaţi, rezultatele determinărilor încadrîndu-se în limitele erorilor admise.

Confirmarea structurii dedusă prin sinteză s-a efectuat prin analiza spectrală în IR, UV şi vizibil, făcîndu-se atribuirile principalelor benzi de absorbţie.

Spectrogramele au fost înregistrate la un spectrofotometru IR 75 (Karl Zeiss, Jena), utilizîndu-se tehnica pastilării în bromură de potasiu. Vom prezenta spectrele în IR, în domeniul 4000-400 cm^{-1}, pentru stabilirea benzilor de absorbţie mai semnificative, ale unor compuşi sintetizaţi de noi (fig.1,2,3).

În spectrogramele efectuate, s-au identificat benzile de absorbţie ale nucleului 1,3,4-tiadiazolic substituit, care sînt cuprinse între 1550-1500 cm^{-1}, 1430-1370 cm^{-1} şi 1280-1200 cm^{-1}. Structurii 1,3,4-tiadiazolice i se poate atribui şi vibraţia de deformaţie situată între 553-500 cm^{-1} (15-16).

Grupa -SH din compusul I prezintă o absorbţie la 2600-2500 cm^{-1} (17), cu unele modificări care depind de natura substituentului.

Radicalii substituiţi la grupa tiolică sînt puşi în evidenţă prin vibraţiile de valenţă de la 2980 la 2800 cm^{-1}, atribuite grupelor metil şi metilen, antisimetrice şi simetrice. Vibraţiile de valenţă ale nucleului aromatic sînt cuprinse între 3100 şi 3000 cm^{-1}, iar cele de deformare în afara planului $\nu C—H$ sînt reprezentate prin cele de la 693 la 679 cm^{-1} (18). De asemenea, vibraţiile de deformaţie de la 1460-1380 cm^{-1} se atribuie radicalilor alifatici, dar aces-

Tabelul I

Nr. crt.	R	Formula moleculara / Greutatea moleculara	PT°C / Solvent	Rdt. %	C% c/g	H% c/g	N% c/g	S% c/g
1	—H	$C_{10}H_9N_3OS_2$ 251,338	237—8 Et.abs	90,16	47,78 47,00	3,60 3,20	16,72 16,10	25,51 25,60
2	—CH_3	$C_{11}H_{11}N_3OS_2$ 265,365	175 Toluen	84,95	49,78 49,05	4,17 4,02	15,85 15,20	24,16 23,00
3	—C_2H_5	$C_{12}H_{13}N_{13}OS_2$ 279,392	134 Et.abs.	86,45	51,59 50,02	4,67 4,10	15,04 14,95	22,95 22,35
4	—n.C_3H_7	$C_{13}H_{15}N_3OS_2$ 293,419	104 Et.abs	88,75	53,21 52,98	5,15 4,98	14,32 14,00	21,85 21,60
5	—i.C_3H_7	$C_{13}H_{15}N_3OS_2$ 293,419	148 Et.abs	88,75	53,21 52,90	5,15 4,90	14,32 14,03	21,85 21,40
6	—n.C_4H_9	$C_{14}H_{17}N_3OS_2$ 307,446	110 Toluen	94,02	54,69 54,10	5,57 5,15	13,66 13,27	20,85 20,20
7	—i.C_4H_9	$C_{14}H_{17}N_3OS_2$ 307,446	136 Toluen	94,67	54,69 54,05	5,57 5,10	13,66 13,35	20,85 20,25
8	—terț.C_4H_9	$C_{14}H_{17}N_3OS_2$ 307,446	245—6 Et.abs	94,34	54,69 54,15	5,57 5,20	13,66 13,40	20,25 20,35
9	—n.C_5H_{11}	$C_{15}H_{19}N_3OS_2$ 321,473	113 Toluen	98,03	56,04 55,80	5,95 5,60	13,04 12,85	19,94 19,50
10	—i.C_5H_{11}	$C_{15}H_{19}N_3OS_2$ 321,473	115 Toluen	99,60	56,04 55,95	5,95 5,75	13,04 12,75	19,94 19,43
11	—$CH_2C_6H_5$	$C_{17}H_{15}N_3OS_2$ 341,481	137 Toluen	95,91	59,79 59,40	4,42 4,02	12,33 11,95	18,78 18,25

tea se pot suprapune vibrațiilor nucleului tiadiazolic din aceeași regiune.

Nucleul parafenil substituit este prezent prin vibrațiile de valență din regiunea 850-800 cm^{-1}, suprapuse vibrațiilor grupei -C-S- exociclice (19).

Grupa azometinică (-CH=N-) este reprezentată prin absorbțiile din regiunea dublei legături, între 1690 și 1630 cm^{-1}, în aceste limite frecvența $\nu CH=N$ depinzînd de natura radicalului.

Prezența grupei CH_3-O-Ar se poate caracteriza prin vibrațiile antisimetrice de 1275-1200 cm^{-1} și cele simetrice de la 1070-1020 cm^{-1} (20-21).

Pentru studiul spectral în UV și vizibil s-au preparat soluții cu $c=10^{-3}$M în etanol absolut, din care s-au făcut următoarele diluții: 5.10^{-4}M, $1,25.10^{-4}$M, $2,5.10^{-5}$M. Acestea au fost spectrofotometrate la un aparat Specord UV-VIS, în domeniul 54.000-13.000 cm^{-1}, în cuve de 1 cm, folosindu-se ca martor același solvent.

Compusul 1, cu grupa tiolică nesubstituită, în concentrație de $1,25.10^{-4}$M, prezintă două maxime ale densității optice în UV la 205,4 nm și 227,2 nm, iar în soluția cu $c=2,5.10^{-5}$M mai apare un maxim al densității optice la 316,2 nm (fig.4a). În domeniul vizibil, soluția cu $c=5.10^{-4}$M prezintă un număr cuprins între 337,8-349,6 nm și altul între 373,6-409,8 nm (fig.4b).

Compusul 5, care conține un radical propil grefat la atomul de sulf exociclic, prezintă un maxim al densității optice la 205,4 nm ($c=5.10^{-5}$M), la care se mai adaugă unul la 290 nm pentru soluția cu $c=2,5.10^{-5}$M (fig.5a). În vizibil se înregistrează un maxim la 364,9 nm la $c=10^{-2}$M (fig.5b).

Compusul 8, cu un radical terțbutil la grupa tiolică, în soluție cu $c=5.10^{-5}$M, prezintă în UV trei maxime: 205,4 nm, 227,2 nm și 316,6 nm (fig.6a), iar

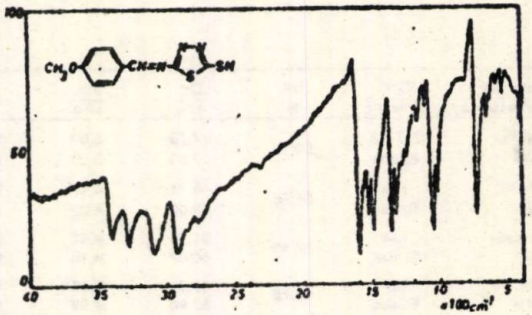


Fig.1 Spectrul în IR al compusului 1.

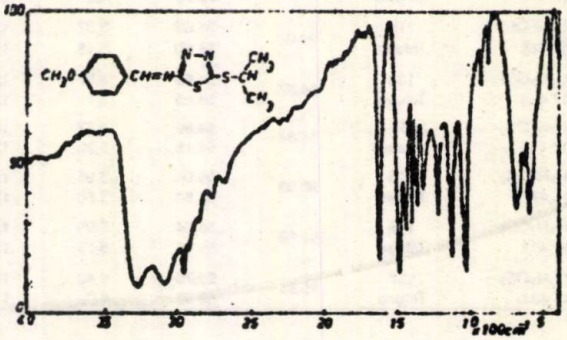


Fig.2 Spectrul în IR al compusului 5.

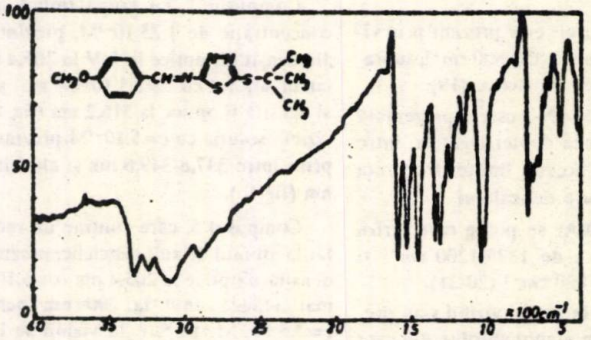


Fig.3 Spectrul în IR al compusului 8.

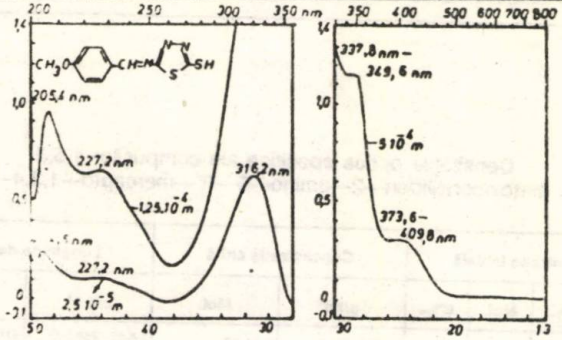


Fig.4 Spectrul în UV al compusului 1(a); spectrul în vizibil al compusului 1 (b).

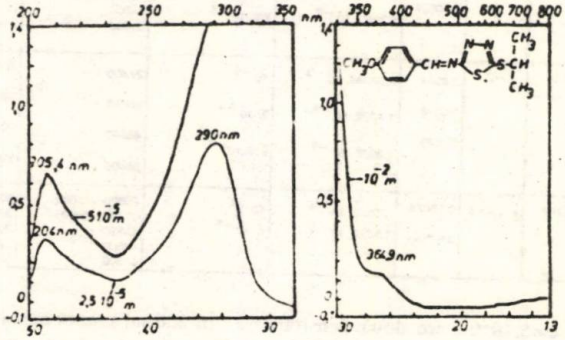


Fig.5 Spectrul în UV al compusului 5(a); spectrul în vizibil al compusului 5 (b).

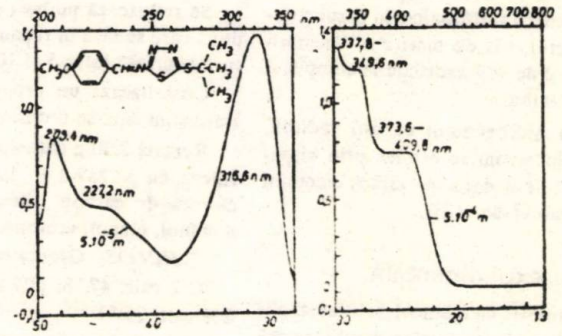


Fig.6 Spectrul în UV al compusului 8(a); spectrul în vizibil al compusului 8 (b).

Tabelul II

Densitățile optice specifice ale compușilor 1,5,8
Seria p—metoxibenziliden—2—amino—5—R'—mercapto—1,3,4—tiadiazoli

Nr. crt.	Gr.mol.	Concentrația inițială				Concentrația citită		Lungimea de undă		Densitatea optică	
		g/25 ml	C‰	Mol.	C‰	g/ml	Mol.	cm^{-1}	nm	n	specif.
1	251,338	0,03142	1,2568	5.10^{-3}	0,12568	$1,2568.10^{-4}$	5.10^{-4}	29600—28600	337,8—349,6	1,50	11942
								26760—24400	373,6—409,8	0,30	2388
					0,03142	$3,1420.10^{-5}$	$1,25.10^{-4}$	48680	205,4	1,00	31847
								44000	227,2	0,62	19745
					0,00628	$6,2840.10^{-6}$	$2,5.10^{-5}$	48860	204,6	0,26	41935
								44000	227,2	0,1	16129
								31600	316,6	0,62	100000
5	239,419	0,07336	2,9344	10^{-2}	2,9344	$2,29334.10^{-3}$	10^{-2}	27400	364,9	0,14	47709
					0,0146	$1,4672.10^{-5}$	5.10^{-5}	48680	205,4	0,65	44520
					0,0073	$7,3360.10^{-6}$	$2,5.10^{-5}$	48860	204,6	0,32	43835
								34400	290	0,80	109589
8	307,406	0,03844	1,5376	5.10^{-3}	0,15376	$1,5376.10^{-4}$	10^{-4}	29600—28600	337,8—349,6	1,00	6506
					0,01537	$1,5376.10^{-5}$	5.10^{-5}	26760—24000	373,6—409,8	0,75	4879
								48680	205,4	0,83	56 209
								44000	227,2	0,47	30 718
								31600	316,6	1,37	89 542

în vizibil soluția cu $c=5.10^{-4}M$ are două densități optice cuprinse între 337,8 și 349,6 nm și 337,6-409,8 nm (fig.6b).

Efectele batocrome se datoresc pe de o parte existenței unei tautomerii tiol-tionice, în cazul compusului 1, ca și efectul +Is de mărire a densității electronice pe atomul de sulf exociclic la compusul care are un radical terțbutil.

Prin substituirea hidrogenului cu alți radicali, apariția efectului hipsocrom se explică prin dispariția tautomeriei tiol-tionice și a micșorării efectului +Is al acestor radicali (tabelul II).

Partea experimentală

Sinteza 2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazolilor a fost efectuată conform datelor din literatură (22), iar para-metoxibenzaldehida corespunde datelor din literatură (d=1,123).

● Para-metoxibenziliden-2-amino-5-merçapto -1,3,4-tiadiazolul

În 200 ml etanol absolut se dizolvă 1,35 g (0,01 moli) 2-amino-5-mercapto-1,3,4-tiadiazol și se adaugă 1,36 g (1,5 ml) (0,01 moli) p-metoxibenzaldehidă.

Se refluxează pe baia de apă timp de două ore, după care se lasă în repaus 48 de ore, la o temperatură cuprinsă între 5 și 10°.

Cristalizează un produs galben, care, după filtrare și uscare, se recristalizează din etanol absolut.

Rezultă 2,30 g (rdt.=90%) produs galben pulverulent, cu p.t.237-238°, insolubil în apă, eter, tetraclorură de carbon, xilen, ciclohexanol, solubil în metanol, etanol, acetonă, dioxan.

$C_{10}H_9N_3OS_2$ Greutatea moleculară = 251,338

C% calc: 47,78; H% calc: 3,60; N% calc: 16,72; S% calc: 25,51

găsit: 47,00 găsit: 3,20 găsit: 16,10 găsit: 25,80

Ceilalți compuși au fost sintetizați urmînd aceeași metodă, cu schimbarea intermediarilor 2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazol, cu randamente

cuprinse între 84 şi 99%. Produşii au fost recristalizaţi din toluen şi etanol absolut.

Concluzii

Au fost sintetizaţi 11 compuşi necitaţi în literatura de specialitate, din seria para-metoxibenziliden-2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazolilor prin reacţia de condensare dintre 2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazoli şi p-metoxibenzaldehidă.

Structura noilor compuşi a fost verificată prin analiza cantitativă a elementelor şi confirmată de spectrografia în IR, UV şi vizibil, care ne-a evidenţiat prezenţa vibraţiilor de valenţă şi deformare a principalelor grupe din moleculă.

BIBLIOGRAFIE

1. **Oţeleanu D., Zuchi Gh., Dimitriu Maria Agnes** — Farmacia (Buc.), 1984, 32, 3, 137

2. **Oţeleanu D., Zuchi Gh., Dimitriu Maria Agnes** — Farmacia (Buc.), 1985, 33, 4, 193

3. **Oţeleanu D., Zuchi Gh., Dimitriu Maria Agnes** — Farmacia (Buc.), 1986, 34, 4, 193

4. **Oţeleanu D., Zuchi Gh., Dimitriu Maria Agnes** — Farmacia (Buc.), 1987, 35, 4, 193

5. **Oţeleanu D., Zuchi Gh., Dimitriu Maria Agnes** — Farmacia (Buc.), 1988, 36, 3, 129

6. **Oţeleanu D., Zuchi Gh., Dimitriu Maria Agnes** — Farmacia (Buc.), 1989, 37, 4, 193

7. **Oţeleanu D., Dimitriu Maria Agnes** — Farmacia (Buc.), 1975, 23, 125

8. **Shame El-Dine Sha, Nazza A.A.B.** — J.Anorg.Res., 1974, 6(3), 202; C.A. 1975, 83, 131514 g.

9. **Ouy A.A., Abou El-Kerdary M.** — J.Pharm.Sci., 1980, 21, 3-4, 189

10. **Veronina P.A.** — Fiziol.Akt.Veshch., 1982, 14, 66, C.A. 1983, 99, 88135 u.

11. X X X — Arch. Pharm. (Weinheim Ger), 1983, 316, 6, 493; C.A. 1983, 99, 88124 w.

12. **Missa Hemant K.** — Arch. Pharm. (Weinheim Ger), 1983, 316, 6, 487; C.A. 1983, 99, 88123 v.

13. **Naik H., Naik S.K.** — J. Indian Chem. Soc., 1983, 607, 674; C.A. 1984, 100, 139011 f.

14. **Shame El-Dine Sha, Jawad F.H., Mahmoud N.F.** — Pharmazie, 1984, 2, 101

15. **Katritzky A.R.** — Physical methodes in heterocyclic chemistry, vol.II, p.232, Academic Press, New York, 1963

16. **Sbrana G., Ginmmeschi M.** — Spectrochim. Acta, 1966, 22, 517

17. **Avram M., Mateescu Gh.D.** — Spectroscopia în infraroşu. Aplicaţii în chimia organică, Edit.Tehnică, Bucureşti, 1966

18. **Bellamy L.J.** — The infrared spectra of complex molecules, Londra, 1959; New York, 1966

19. **Nakanishi Koji** — Infrared absorbtion spectroscopy practical, Tokyo, 1964, 210

20. **Iovu M.** — Chimie organică, ed. a II-a, p.200, Edit.Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1982

21. **Avram M.** — Chimie organică, vol.I, p.519, Edit.Academiei, Bucureşti, 1983

22. **Oţeleanu D.** — Farmacia (Buc.), 1972, 20, 9, 525.

Cercetări privind efectul hiposecretor gastric al unor noi derivați de diaril-sulfonamidă

Denisa Mihele, Elena Cristea, Ileana Chiriță, Al.Missir

REZUMAT

S-au cercetat 13 noi derivați de difenil-sulfonamidă cuplată cu tiouree substituită pentru stabilirea acțiunii asupra activității secretorii gastrice la șobolan.

O acțiune marcată hiposecretoare gastrică au avut compușii SA_1, SA_3, SA_5 și SA_6. Dintre aceștia, au avut efectul cel mai evident și asupra secreției gastrice stimulate cu unii agenți chimici, cum sînt: alcoolul etilic absolut, indometacina, fenilbutazona sau reserpina, substanțele: SA_3 și SA_5.

În ultimul timp, tot mai numeroase sînt cercetările avînd ca scop obținerea de medicamente antiulceroase active și cu reacții adverse reduse (1, 7).

Unele substanțe, aparținînd unor clase chimice diferite, au atras atenția prin eficacitatea lor asupra ulcerelor gastrice și duodenale, așa cum sînt tiquinamida, lozilureea, sulfcraft etc. (1, 2, 6).

Într-o lucrare anterioară s-au făcut studii farmacodinamice pentru stabilirea efectelor unor noi derivați de difenil-sulfonamidă cuplată cu tiouree substituită (3). În continuarea investigațiilor noastre, substanțele s-au cercetat pentru acțiunea lor asupra unor constante biochimice, între care și secreția gastrică la șobolan.

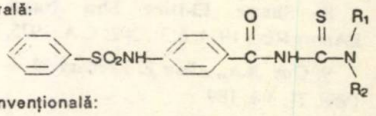
Prima serie de testări a permis stabilirea unui număr de patru compuși: SA_1, SA_3, SA_5 și SA_6, interesanți prin acțiunea lor de scădere a volumului și aciditații sucului gastric la animale cu pilorul legat (metoda Shay). S-a trecut apoi la cercetarea lor, stimulîndu-se activitatea secretorie a stomacului prin administrarea orală de alcool etilic absolut (12), considerat de Robert și colab. (cit.12) ca fiind unul din agenții stimulatori gastrici dintre cei mai activi. S-a mai studiat și influența substanțelor asupra efectului hipersecretor gastric indus prin alte mecanisme, cum sînt: modificarea sintezei prostaglandinelor (indometacină, fenilbutazonă) sau a activității la nivelul sinapselor vegetative locale (reserpină) (10).

În cercetări preliminare privind efectele farmacologice, s-au stabilit următoarele: substanțele nu modifică semnificativ nivelul glicemiei, scad moderat colesterolul seric total și unele dintre ele reduc activitatea GOT și toate scad marcat pe cea a GPT (3).

Sistemul nervos central este puțin influențat de aceste noi diarilsulfonamide, iar cu acțiune antimicrobiană comparativ cu ftalilsulfatiazolul numai SA_5 are efect de inhibare a unor tulpini de enterobacteriacee (3).

Structura chimică a substanțelor studiate este următoarea:

Formula generală:



Denumirea convențională:

	R_1	R_2
SA1	$-C_2H_5$	$-C_2H_5$
SA2	$-H$	$-C_3H_7$ (n)
SA3	$-H$	$-C_3H_7$ (izo)
SA4	$-H$	$-C_4H_9$ (n)
SA5	$-C_3H_7$ (n)	$-C_3H_7$ (n)
SA6	$-C_3H_7$ (izo)	$-C_3H_7$ (izo)
SA7	$-H$	$-C_4H_9$ (izo)
SA8	$-C_4H_9$ (izo)	$-C_4H_9$ (izo)
SA9	$-C_4H_9$ (n)	$-C_4H_9$ (n)
SA10	$-H$	$-C_6H_{11}$
SA11	$-H$	$-CH_2-C_6H_5$
SA12	$-CH_2-C_6H_5$	$-CH_2-C_6H_5$
SA13	$-H$	$-CH_2-CH_2-C_6H_5$

Material și metodă

1. Acțiunea asupra secreției gastrice (metoda Shay)

S-au folosit 15 loturi de cîte 10-12 șobolani albi, masculi, în greutate de 125-155 g, ținuți la post 16 ore înainte de aplicarea unei ligaturi la nivelul pilorului după narcoză cu eter etilic. Un lot a servit de martor și a primit numai soluție de clorură de sodiu 9%, 0,4 ml/100 g. Restul loturilor s-au tratat imediat după operație cu substanțele de cercetat și acetazolamida, substanță de referință, în doză de 100 mg/kilocorp cubcutanat.

După 4 și 7 ore, din fiecare lot s-au sacrificat cîte 5-6 animale, li s-a excizat stomacul, care s-a trecut într-un cristalizor unde s-a deschis pe linia marii curburi. Conținutul gastric după măsurarea volumului a fost utilizat prntru determinarea acciditățti gastrice (5, 11).

2. Acțiunea asupra activității secretorii gastrice stimulate cu alcool etilic

S-a aplicat tehnica descrisă de Tanaka (12), care constă în administrarea orală de etanol absolut 0,5-1 ml/100 g animal, aceasta făcîndu-se după operația de ligaturare a pilorului și tratament cu substanțele găsite active în testarea anterioară. După 2 ore s-au sacrificat animalele și s-a procedat ca la punctul 1.

3. Cercetarea acțiunii substanțelor studiate asupra ulcerelor gastrice induse prin indometacină, fenilbutazonă și reserpină

Pentru fiecare agent ulcerigen s-au folosit cîte 7 loturi de cîte 5 șobolani albi, masculi, în greutate de 135-170 g. La 30 de minute după tratament cu substanțele SA_1, SA_3, SA_5 și SA_6 ca și cu acetazolamidă în doză de 100 mg/kilocorp s.c. li s-a injectat indometacină 5-10 mg/kilocorp i.p. (8) și animalele s-au sacrificat după 5 ore. La alte animale s-a folosit fenilbutazona 150 mg/kilocorp i.p. timp de trei zile, la 2 ore după tratament cu cele 5 substanțe și soluție fiziologică la martori. Sacrificările s-au făcut după ultima administrare la 2 ore (5). Iar alte șapte loturi de șobolani au fost injectate la o oră după tratament cu reserpină 5 mg/kilocorp c.i.p. și sacrificate după 24 de ore. De la animalele sacrificate s-au extirpat stomacurile, s-au deschis pe linia marii curburi și după spălare s-au fixat pe piăci de contenție. Mucoasa gastrică s-a examinat la lupă și s-au notat ulcerele apărute după lungime. S-au calculat valorile medii ale numărului total și al numărului de ulcere pe șobolan, ca și lungimea totală a lor, prin însumarea valorilor găsite.

Rezultate

1. Din tabelul I se constată că volumul conținutului gastric este scăzut de tratamentul făcut cu substanțele SA_1, SA_3, SA_4, SA_{11}, SA_{12} și acetazolamidă. Aciditatea totală exprimată în miliechivalenți/litru față de martori a fost scăzută de compușii: SA_1 cu 54,30%, SA_3 cu 39,30%, SA_5 cu 55%, SA_6 cu 68,60%. SA_{11} practic -n-a modificat această constantă, iar acetazolamida a redus-o cu 46,6%. Restul compușilor au influențat-o într-o măsură mai mică la 4 ore după tratament. La 7 ore, chiar efectul celor 4 arilsulfonamide (anterior arătate ca fiind active) a fost mai scăzut (15-18%) și restul substanțelor s-au dovedit inactive.

2. Efectul hipersecretor al alcoolului etilic oral a fost intens pentru ambele volume administrate, dar constant s-a arătat a fi eficientă concentrația de 10 ml/kilocorp. Substanțele studiate și acetazolamida au protejat marcat animalele tratate, aciditatea totală medie pe loturi fiind scăzută față de martori (tabelul II). Cele mai active au fost substanțele SA_3 și SA_5, apropiate valoric de acetazolamidă.

3. Acțiunea ulcerigenă a indometacinei a fost redusă de tratamentul cu cele 4 substanțe în studiu și acetazolamidă, dar acțiunea acesteia din urmă este mai mare (tabelul III). Un comportament similar s-a constatat și față de acțiunea ulcerigenă a fenilbutazonei.

Substanțele testate au avut un efect antiulceros slab la animalele care au primit reserpină, ca de altfel și acetazolamida.

Discuții

Din cele 13 substanțe testate s-au arătat interesante doar patru, în molecula cărora sînt radicali alchilici cu un număr mic de atomi de carbon (2-3),

Tabelul I

Acțiunea diarilsulfonamidelor studiate și acetazolamide asupra activității secretorii gastrice la șobolani cu pilorul legat

Denumirea substanței	Conținut gastric ml/100g animal	Aciditatea mEq/l	totală Scădere%
(martori)	6,20	54,40 ± 4,6	———
SA 1	4,30	24,70 ± 1,3	54,30
SA 2	5,50	46,80 ± 3,1	13,97
SA 3	3,70	33,00 ± 2,8	39,30
SA 4	6,70	50,50 ± 4,3	7,35
SA 5	4,60	24,50 ± 1,9	55,00
SA 6	4,00	17,05 ± 0,89	68,60
SA 7	7,03	54,72 ± 3,7	0
SA 8	7,12	47,03 ± 2,5	13,45
SA 9	7,45	57,00 ± 5,02	0
SA 10	6,20	51,45 ± 3,8	5,42
SA 11	4,12	50,00 ± 4,2	8,08
SA 12	4,50	49,17 ± 2,6	15,49
SA 13	5,50	53,50 ± 4,9	0
Acetazolamida	4,07	30,06 ± 2,11	46,60

Tabelul II

Efectul unor diarilsulfonamide și acetazolamide asupra secreției gastrice stimulate cu alcool etilic

Denumirea substanței	Conținut gastric	Lungimea ulcerelor		Aciditate totală	
		Totală	mm/șobolan	mEq/l	Scădere%
———	3,30	58,40 ± 3,9	16,50	92,35 ± 5,8	———
SA 1	2,30	28,50 ± 1,6	9,45	47,25 ± 3,4	48,84
SA 3	2,57	37,50 ± 2,5	10,35	32,26 ± 2,9	65,08
SA 5	2,80	44,10 ± 3,2	14,80	38,90 ± 2,7	57,88
SA 6	2,82	40,50 ± 2,8	11,30	42,40 ± 3,6	54,09
Acetazolamida	2,43	30,60 ± 2,3	6,45	30,27 ± 2,5	62,75

Tabelul III

Acțiunea unor diarilsulfonamide și a acetazolamidei asupra ulcerelor gastrice produse de indometacină, fenilbutazonă și reserpină

Substanța	Scăderea procentuală a nr. de ulcere (A) și a lungimii lor medii (B)			
	Indometacina		Fenilbutazona	Reserpina
	A	B	A	A
SA_1	0	11	15	6
SA_3	27	19,60	19	14,03
SA_5	20	18,20	12,80	15,20
SA_6	17,20	10,26	10,30	7,92
Acetazolamida	30	24,50	23,40	17,20

liniari sau ramificați. Aceasta relevă importanța unui anumit substituent pentru apariția efectului farmacologic - influența asupra activității secretorii gastrice. Și alte componente ale arilsulfonamidelor testate par să participe la imprimarea acțiunii hiposecretoare gastrice, cum ar fi, de exemplu, și restul de sulfonamidă, întîlnit și în acetazolamidă, luată ca substanță de referință, dar și în zolimidină intrată și ea în terapeutică pentru același efect (4, 10).

Substanțele studiate au o toxicitate acută mică. Nici o mortalitate nu s-a produs la șoarecii tratați cu doze cuprinse între 500 și 1500 mg/kilocorp oral. De aceea, în testările noastre s-a folosit doza de 100 mg/kilocorp, fiind egală cu 0,3 milimoli/kilocorp (3).

În literatura de specialitate se mai citează pentru efectul lor hiposecretor gastric și alți compuși înrudiți cu arilsulfonamidele cercetate, cum sînt zolimidin, tiquinamida, lozilureea (1, 2, 4, 7) iar pentru alte substanțe, în structura cărora este prezentă tioureea, se descriu acțiuni antimicrobiene și antifungice (6, 9), dar compușii studiați de noi nu prezintă interese din acest punct de vedere.

Concluzii

Derivații de diarilsulfonamidă studiați în această lucrare au acțiune asupra funcției secretorii gastrice normale și stimulate.

Cele mai active substanțe sînt *SA*$_1$, *SA*$_3$, *SA*$_5$ și *SA*$_6$, sub influența cărora este diminuată semnificativ activitatea secretorie a stomacului la șobolan.

BIBLIOGRAFIE

1. **Beattie D.E., Dixon G.T., Waterfall J.F., Basi N.** — Arzneimittel Forschung, 1979, 29, II, 10, 1564

2. **Bruserghini I., Basi N., Gras J. și colab.** — Arzneimittel Forschung, 1983, 33, II, 12, 1633

3. **Cristea E., Mihele D., Dinulescu M. și colab.** — Farmacia, 1983, 31, 3, 171

4. **Chermat R.** — Therapie, 1977, 32, 5, 643

5. **Dobrescu D., Cristea E., Murgu I., Cristea A.** — Farmacodinamie - lucrări practice, Litografia IMF, București, 1978

6. **Hans M., Dehne H.** — Die Pharmazie, 1981, 36, 7, 474

7. **Johnston A., Warrington S.J., Turner P.** — Lancet, 1979, 11, 8153, 191

8. **Magistretti M.J., Conti M., Cristoni A.** — Arzneimittel Forschung, 1989, 38, 5, 686

9. **Shankar V., Pandeya N.S.** - Arzneimittel Forschung, 1981, 31, I, 5, 753

10. **Stroescu V.** — Bazele farmacologice ale practicii medicale, 2, Edit.Medicală, București, 1986

11. **Tămășdan Șt., Mihele Denisa, Șeicaru M., Bivol E.** — Îndreptar pentru lucrările practice de chimie sanitară, Litografia IMF, București, 1977

12. **Tanaka H.** — Arzneimittel Forschung, 1986, 36, II, 10, 1485.

REFERAT

Farmacocinetica unui metabolit activ al Cadralazinei în plasma și vasele sanguine la șobolani hipertensivi

Y.Terauchi, S.Watari, S.Ishikawa, K.Takeyama, Y.Sekine, M.Hashimoto, T.Hayashi

Arzneimittelforschung, 1988, 38, I, 2, 237-239

Cadralazina este un nou medicament vasodilatator din grupa derivaților de hidralazină, caracterizat printr-un efect antihipertensiv de lungă durată. Și cum substanța nu a avut efect direct de relaxare a mușchilor netezi vasculari la testările *in vitro*, autorii studiază în paralel influența substanței și a metabolitului ei, produs prin hidroliza radicalului de la gruparea hidrazină, asupra animalelor cu hipertensiune spontană și determină totodată și distribuția în diferite țesuturi a celor doi produși.

După o singură doză de cadralazină de 3 mg/kilocorp, la 30 de minute se atinge maximum al concentrației plasmatice a substanței, dar și al metabolitului ei, urmată de scăderi aproape paralele ale nivelelor plasmatice, dar nivelul hipotensiv cel mai mare este atins după 4 ore și scade lent până la 16 ore. Se constată concentrații înalte de metabolit în peretele aortei dar și al arterei mezenterice, căruia i se datorește efectul vascular al cadralazinei, sau se poate considera că substanța devine activă prin trecerea în metabolitul ei.

C. Vasilescu

Din activitatea U.S.S.M.
Simpozionul de farmacie
Valorificarea cercetării farmaceutice prin realizarea de medicamente și produse cosmetice

La 24 iunie 1989 a avut loc, la Tîrgu Mureș, Simpozionul național cu tema "Valorificarea cercetării farmaceutice prin realizarea de medicamente și produse cosmetice", organizat de U.S.S.M., Secția de Farmacie, Filiala Mureș, în colaborare cu Institutul de Medicină și Farmacie, Oficiul Farmaceutic Tîrgu Mureș. Simpozionul a întrunit peste 400 de participanți, constituiți din cadre didactice din centrele universitare: București, Cluj-Napoca, Iași, Timișoara, cercetători de la I.C.C.F. București și Cluj-Napoca, specialiști de la I.M. București, I.P.C. Miraj București, I.P.C. Nivea Brașov, Institutul Oncologic Cluj-Napoca, farmaciști, chimiști, medici și biologi.

Lucrările simpozionului au fost deschise de conf.dr. Adriana Popovici, președintele Secției de Farmacie, Filiala Mureș, care a salutat pe toți participanții. Au rostit calde cuvinte de salut, la deschiderea lucrărilor, prof.dr.doc.șt.Victor Emilian Bancu, conf.dr.Georgeta Lupuțiu, decan al Facultății de Stomatologie și Farmacie de la Institutul de Medicină și Farmacie Cluj-Napoca.

Cele 96 de lucrări științifice incluse în program au fost prezentate în cadrul a 3 secții:

1. Produse medicamentoase semiindustrializate și industrializate;

2. Sinteza și controlul medicamentelor și preparatelor cosmetice:

3. Cercetări în domeniul plantelor medicinale.

În cadrul lucrărilor și al discuțiilor purtate au fost reliefate aspectele majore ale contribuției cadrelor din cercetare și producție privind preocuparea pentru îndeplinirea obiectivelor în domeniul producerii medicamentului și preparatelor cosmetice necesare asigurării ocrotirii sănătății.

Lucrările prezentate s-au remarcat printr-un înalt nivel științific, valoare teoretică și practică, originalitate și finalizare în vederea brevetării sau producției.

S-au desprins următoarele concluzii:

1. În vederea asigurării transpunerii cercetării din domeniul medicamentului la realizarea sa, este necesar să se colaboreze interdisciplinar, să se obțină la începutul cercetării avizul de necesitate din partea I.C.S.M.C.F. București, pentru a nu se suprapune rezultatele cercetării, să se utilizeze materii prime și auxiliare indigene și să se colaboreze cu specialiști din domeniul respectiv.

2. Este necesară reactualizarea microelementelor în scopul realizării medicamentelor pentru pediatrie și geriatrie.

3. Preparatele cosmetice să îndeplinească exigențele impuse medicamentului și să se acorde o mai mare atenție la întocmirea prospectelor de utilizare. Să se diversifice gama produselor anticaroase.

4. Cercetările cu caracter practic, aplicativ, să fie paralel conduse cu cele fundamentale pentru orientarea lor într-o direcție modernă care să permită obținerea de capsule flotante, forme cu acțiune controlată, forme retard, la țintă, prin vectorizare etc.

5. Dintre produsele noi obținute se remarcă: realizarea de antiinflamatori nesteroidici, compus steroidic izoxazolic cu spectru larg de activitate biologică, acexamatul de zinc, glutamatul de zinc, derivat hidrosolubil al teofilinei și rutozidului.

6. Dintre formele farmaceutice realizate se remarcă o tendință de diversificare a acestora (clonidina, antidiabetice, energizante), realizarea de

preparate antimicotice (pe bază de halogen-fenoli), medicamente cu micro- și macroelemente esențiale (zinc, magneziu), medicamente antidot contra infecțiilor sistemice și pentru terapia oncologică.

7. Se constată utilizarea materiilor auxiliare ca: derivați solubili de colagen, clorofilină, carbopol, surse naturale bioactive, ape cu mineralizare ridicată, produse apicole și fitoterapeutice.

8. În secția Plante Medicinale-Fitoterapie se recomandă extinderea investigațiilor la specii autohtone, cu dublu scop:

a) obținerea de noi tipuri de produse fitoterapeutice;

b) cruțarea populațiilor din flora spontană autohtonă.

Rezultatele obținute la speciile *Echinacea purpurea* și *Echinacea angustifolia*, Solidago gigantea și *Solidago canadensis* se încadrează în acest deziderat.

9. În cercetarea fitoterapeutică experimentală se recomandă intensificarea cercetărilor farmacologice și a celor toxicologice. La fiecare produs vegetal destinat utilizării terapeutice și, respectiv, preparat farmaceutic, este necesar să se cunoască indicele terapeutic, cu excluderea concomitentă a efectelor mutagene și teratogene.

10. Față de produsele fitoterapeutice, exigența trebuie să fie aceeași ca și pentru orice alt medicament, depășind caracterul empiric al unor propuneri de produse noi.

11. Se consideră a fi promițătoare rezultatele avute în privința obținerii unor preparate cosmetice biologic active, bazate, de asemenea, pe atestări prin modele experimentale.

12. Realizarea de preparate pentru uz stomatologic prin valorificarea materiei prime vegetale asigură o diversificare a gamei de produse destinate igienei buco-dentare și, respectiv, prevenirii și tratamentului parodontopatiilor.

13. Participanții la consfătuire au ofertat tehnologii de laborator și respectiv industriale Întreprinderii de medicamente "Armedica" din Tîrgu Mureș.

Au fost expuse produse noi ale U.M. București, Armedica Tîrgu Mureș, Miraj București, Plantavorel Piatra Neamț și ale laboratoarelor de microproducție din țară și din județul Mureș.

Conf.dr. Adriana Popovici

REFERAT

Efectul unui nou inhibitor al tromboxan A_2 sintetazei asupra ischemiei cardiace la cîine, indusă prin tulburarea funcțională a mitocondriilor

T.Ogawa, N.Hieda, S.Sugiyama, Y.Toki, T.Ito, K.Ogawa, T.Satake, T.Ozawa
Arzeinimittelforschung, 1988, 38, I, 2, 228-230

Se investighează efectele unui nou inhibitor al tromboxan A_2 sintetazei, derivat de tiofen, asupra funcției mitocondriilor și asupra integrității lizozomilor din miocardul ischemic de cîine (prin ligaturarea arterei coronare stîngi). Substanța este 6-/2-(1-(1H)-imidazolil) metil-4,5-dihidrobenzotiofencarboxilat de sodiu.

Ea previne semnificativ eliberarea enzimelor lizozomale, fenomen frecvent și dăunător în cursul ischemiei cardiace și, totodată, asigură menținerea funcțiilor mitocondriale, ca urmare a menținerii integrității membranei lizozomilor.

C. Vasilescu

REFERATE

Eicosanoizii în sistemul cardiovascular

Al V-lea simpozion international, Biomed.BiochimActa, 1988, 47, 10/11, Academie Verlag Berlin

Numărul 10/11 din volumul 47 al publicației este în întregime dedicat celui de al V-lea simpozion având ca temă cercetări în domeniul prostaglandinelor, simpozion ce a avut loc la Halle între 16 și 19 mai 1988.

Istoria celor cinci simpozioane precedente de la Halle, începînd cu cel din 1975, reprezintă evoluția cercetărilor în domeniul prostaglandinelor, însemnînd totodată evoluția termenilor, noțiunilor prin care acești compuși biologic activi sînt definiți. La primul simpozion s-a vorbit despre prostaglandine și s-a numit "tromboxan" o nouă substanță descoperită de cercetători. La al doilea, Vane și colaboratorii introduc, prin noua lor descoperire (1977), termenul special de "prostacicline" și termenul general de "prostanoizi și compușii lor înrudiți". La al treilea (1980), Berg Samuelson prezintă "leucotrienele" și peste un an, înainte de al IV-lea simpozion (1984), intră în uzanță termenul de "lipoxine", pentru ca, în 1988, simpozionul al V-lea să fie simpozionul despre "eicosanoide", denumire dată de Carey acestor compuși. Negreșit, viitorul promite descoperiri noi în acest domeniu al prostaglandinelor.

În cadrul celui de al V-lea simpozion, două lucrări, "Determinarea cantitativă a eicosanoizilor în materialul biologic" și "Despre natura și baza moleculară a modificărilor cardiace finale produse de prostaciclină", reprezintă conferințele de deschidere a dezbaterilor. Acestea au fost urmate de alte lucrări în cadrul a 11 secțiuni, cu următoarele tematici:

Secțiunea I - Eicosanoizii și funcțiile lor cardiace (6 lucrări);

Secțiunea II - Prostaciclina și analogii ei (5 lucrări);

Secțiunea III - Eicosanoizii și interacțiunile acestora cu peretele celular vascular (11 lucrări);

Secțiunea IV - Efectele cardiovasculare ale prostaglandinelor și derivații lor (8 lucrări);

Secțiunea V - Trapidil, inhibitor de tromboxan, factor de activare plachetară (PAF - platelet activating factor);

Secțiunea VI - Leucotrienele (5 lucrări);

Secțiunea VII - Eicosanoizii și factorii de activare plachetară (5 lucrări);

Secțiunea VIII - Efectele medicamentelor asupra sintezei de eicosanoide (8 lucrări);

Secțiunea IX - Eicosanoizii în presiunea sanguină și dietă (6 lucrări);

Secțiunea X - Aspecte clinice (5 lucrări);

Secțiunea XI - Varia (4 lucrări).

Întreaga publicație cuprinde un număr de 76 de lucrări prezentate pe parcursul a 332 de pagini și aproximativ 750 de trimiteri bibliografice.

Simpozionul a reunit un număr mare de cercetători din diverse țări ale lumii (Anglia, Franța, Italia, Olanda, Germania, Polonia, Ungaria, Suedia, S.U.A., U.R.S.S.), unele lucrări fiind colaborări ale cercetătorilor din țări diferite (R.D.G.-Franța, R.D.G.-Anglia, R.F.G.-Polonia).

Prin nivelul înalt al experimentelor, prin profunzimea interpretărilor, prin ampla documentare, numărul 10/11 al revistei Biomedica Biochimica Acta - lucrările celui de al V-lea simpozion despre prostaglandine - pot interesa pe căutătorii în domeniul acesta de mare actualitate, fie ei medici, farmaciști, biologi, biochimiști, farmacologi-practicieni, ori cadre universitare, studenți în științe biologice, farmaceutice, medicale, pe toți acei interesați de nou, de progresul în știință.

Silvia Chereches

Un derivat al 2-amino-2-oxazolinei cu efecte antidepresive la șoarece

M.Bourin, M.H.Creuzet, C.Jarry, M.C.Colombel
Arzneimittelforschung, 1988, 38, I, 5, 666-669

Din seria derivaților 2-amino oxazolinei au fost obținuți unii compuși cu efecte farmacodinamice interesante, dintre care 5-fenil-2-amino-oxazolina a prezentat o activitate similară cu amfetamina. Un alt compus a fost în atenția autorilor prin structură și acțiuni farmacologice. Este 4,5-dihidro-5-(metil-(4-fenil-1-piperazinil)-2-oxazolamina, care, datorită grupării fenil-piperazină se poate compara cu trazodona, iar prin nucleul de oxazolină, cu toloxantona.

Rezultatele experimentărilor pe șoareci, prin aplicarea unui număr mare de teste, au arătat că substanța antagonizează hipotermia și ptoza indusă de rezerpină, ca și diminuarea temperaturii după injectarea de oxotremorină sau apomorfină; ea potențează efectul subletal al yohimbinei și scade imobilitatea apărută după un înot forțat la animale. N-a produs însă efecte inhibitoare asupra MAO, nici acțiune miorelaxantă și nu a modificat agresivitatea și mortalitatea induse de amfetamină injectată în doze mari la loturi mari de șoareci plasați în aceeași cușcă.

Autorii apreciază că substanța are un spectru farmacologic pentru clasa de medicamente antidepresive.

C. Vasilescu

Farmacocinetica plasmatică a cinmetacinei după administrare orală la voluntari sănătoși

R.Danesi, M.Ducci, D.Acerbi, M.del Tacca
Arzneimittelforschung, 1988, 38, I, 1, 129-131

Cinmetacina este un nou antiinflamator nesteroidian sintetizat de Yamamoto și Nakao, cu efecte similare indometacinei, dar cu o mai bună toleranță gastrică. Substanța este acidul 1-cinamoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil-acetic, condiționată sub formă de capsule cu 300 mg cinmetacină sub numele de Cindomet (Parma, Italia).

Autorii efectuează testări asupra absorbției după administrare orală la voluntari sănătoși de 600 mg cinmetacină, urmărind concentrațiile plasmatice după 30 de minute, 1, 2, 4, 6, 8 și 12 ore, prin cromatografie în lichid de înaltă performanță și prin analiza farmacocinetică unicomportamentală după Gibaldi și Perrier. Concentrația plasmatică se atinge în a doua oră de la administrare și este în medie 18,19 mcg/ml. Urmărindu-se scăderea nivelului plasmatic, se apreciază că substanța este bine absorbită pe cale orală și se distribuie rapid în lichidele organismului.

C. Vasilescu

Efectul antiagregant *in vivo* al B.M. 13177 asupra agregării plachetare spontane la cîinele anesteziat

F.Herman, B.Malomvölgyi, P.Hadházy, K.Magyar
Biomed.Biochim.Acta, 1988, 47, 10/11

Metaboliții acidului arahidonic, prostaglandinele TEG sub 2, TEH sub 2 și tromboxanul A_2 sînt cunoscute ca substanțe inductoare ale agregării plachetelor umane.

Preocupările în selecționarea unor receptori antagoniști ai raportului TXA_2/PGH_2 s-au concretizat prin luarea în studiu a produsului B.M. 13.177, care s-a dovedit eficient în blocarea selectivă a efectului proagregant al endoperoxizilor și tromboxanului A_2 la diverse specii (om, cîine).

În lucrare s-a studiat eficacitatea *in vivo* a acestui medicament într-un "model spontan" de agregare plachetară la cîinele anesteziat. Concluziile sînt următoarele:

- producerea de tromboxan și endoperoxid joacă un rol cheie în mecanismul agregării plachetare spontane;
- B.M. 13.177 în doze mici potențează într-o mare măsură efectul antiagregant al PGI_2 *in vivo*, ceea ce îi asigură o deosebită însemnătate în terapeutica antiagregantă.

Silvia Chereches

Efectul troxerutinului și metioninei asupra epurării radicalilor liberi ai oxigenului

J.E.Blasic, H.Loewe, B.Ebert
Biomed.Biochim.Acta, 1988, 47,10/11, 252-255

Despre rolul radicalilor liberi ai oxigenului în fiziologia și patologia umană se discută intens în ultima vreme. S-a arătat că radicalii reactivi ai oxigenului sînt generați în miocardul ischemic și reperfuzat.

Troxerutinul - glucozid flavonoidic, a dovedit acțiune cardioprotectoare. În lucrare s-a demonstrat că troxerutinul și, în măsură mai mică, metionina, substanță antioxidantă conținînd grupări -SH, protejează inima în fața alterărilor ce apar în leziunile postischemice printr-o activitate de epurare a radicalilor superoxid (O_2) și hidroxil (.OH) rezultați din procesele oxidative metabolice.

Într-un sistem tip Fenton s-au generat radicali hidroxil (.OH) folosind $FeSO_4$, H_2O_2 și DMPO (5,5 dimetil-1-prolin-1-oxid) în anumite condiții de temperatură și pH. Radicalul superoxid ($.O_2^-$ s-a obținut într-un sistem xantin/hipoxantină.

Activitatea de epurare a radicalilor de oxigen reactiv a celor 2 compuși s-a analizat prin tehnica "spin trapping" în sisteme generatoare de radicali cu ajutorul spectrului de rezonanță al electronilor de spin.

Prin această tehnică se pot determina și identifica radicalii liberi în sisteme biologice, ceea ce ajută la găsirea strategiilor pentru protecția față de tulburările produse de radicalii liberi.

Silvia Chereches

Influenta acidului acetilsalicilic și a B.M. 13.177 asupra presiunii sanguine și eficacitatea medicamentelor antihipertensive la șobolanii spontan hipertensivi

Gh.Taube, S.Martin, A.R.Kohler, H.J.Mest
Biomed.Biochim.Acta, 1988, 47, 10/11, 94-99

Efectele aspirinei ca antiprostaglandinic se bazează pe inhibarea ciclooxigenazei.

S-a studiat acțiunea acesteia și a unui compus nou sintetizat B.M. 13.177, antagonist al receptorului tromboxanului (TXA_2) asupra presiunii sanguine la șobolanii hipertensivi. TXA_2 este implicat în reglarea presiunii sanguine și în efectul hipotensor al unor medicamente antihipertensive (clonidina, propanololul, dihidralazina).

S-a constatat că aspirina și B.M. 13.177 în doze mici reduc semnificativ presiunea sanguină, în timp ce la doze repetate de aspirină (3 x 100 mg/kg) se produce o importantă creștere a tensiunii.

Pretratamentul cu aspirină intensifică efectul antihipertensiv al medicamentelor respective, indiferent de modul lor de acțiune, iar B.M. 13.177 (60 mg/kg i.v.) nu îl influențează.

Formarea de TXB_2 în aorta toracică la șobolanii hipertensivi tratați cu aspirină la 20 de minute după administrarea medicamentului, a fost mult mai puternic inhibată, formarea de PGI_2 fiind mai scăzută.

La șobolanii normali, aspirina nu a dovedit un asemenea efect, nici asupra presiunii sanguine, nici asupra eficacității antihipertensive a medicamentelor.

Se poate sugera că prostanoizii sînt implicați atît în reglarea pe termen scurt, cît și pe termen îndelungat a presiunii sanguine și în activitatea hipotensoare a medicamentelor, cel puțin în starea hipertensivă.

Silvia Chereches

Profilul analitic al unui nou diuretic, betablocant, tienoxolol clorhidrat

C.Guechot, A.Bertrand, P.Cramaille, J.M.Teulon
Arzneimittelforschung, 1988, 38, I, 5, 655-660

Tienoxololul este primul reprezentant al unei clase de compuși care într-o singură moleculă includ două tipuri de acțiuni farmacodinamice - diuretică și beta-blocantă adrenergică. Prin aceasta se dovedește util în tratamentul hipertensiunii arteriale. Din punct de vedere chimic este 2-/3-(1,1 dimetiletil) amino/benzoat de etil, clorhidrat.

Autorii stabilesc proprietăți fizico-chimice după stabilirea formulei moleculare pe baza analizei elementare. Tienoxololul clorhidrat este solubil în apă la rece 0,6% și la 60° se dizolvă 5%, se dizolvă ușor și în metanol (10,5%) și este puțin solubil în solvenți organici. Substanța are proprietăți lipofile moderate (pK_a=9,80), nu este higroscopică, nu are activitate optică și nici nu prezintă polimorfism cristalin.

S-au efectuat spectrele caracteristice (NMR, MS, IR și UV), iar pentru determinarea cantitativă s-au stabilit condițiile de lucru prin cromatografie în lichid la presiune înaltă. Urmărindu-se stabilitatea în soluții apoase și la diferite valori de pH, s-a precizat că tienoxololul are o bună stabilitate în mediu slab acid, la pH=3,5-5 și la temperatura de 24° C.

Toate aceste date ale profilului analitic vor servi la stabilirea profilului farmacocinetic după încheierea studiilor farmacodinamice.

C. Vasilescu

Bioechivalența dintre nifedipin soluție și capsule gelatinoase moi

G.Menke, M.Kausch, N.Rietbrock
Arzneimittelforschung, 1988, 38, I, 2, 300-304

Se determină absorbția nifedipinei la voluntari sănătoși, după o singură administrare orală a unei capsule gelatinoase moi sau a unui preparat de referință, conținînd 10 mg substanță activă. Pentru aceasta, se recoltează sînge la diferite perioade de timp și din plasmă se extrage nifedipina cu toluol și apoi se aplică tehnica cromatografiei în gaz.

După 15 minute, substanța este prezentă în plasmă în cantități măsurabile, atinge concentrația maximă la 0,44 h în cazul capsulelor și 0,64 h pentru proba de referință, avînd valorile variabile între 46,4 și 251 ng/ml și respectiv 35,5 și 279,7 ng/ml. Diferențele între capsule și etalon sînt nesemnificative din punct de vedere statistic, atît pentru concentrațiile plasmatice maxime, cît și pentru ariile de sub curbele concentrație/timp (ASC) - conducînd la aprecierea că cele două produse au biodisponibilități apropiate, deci că sînt bioechivalente.

C. Vasilescu

Prostaglandinele și reglarea alterării vasculare în diabet

M.Z.Koltay, P.Hadhazy, A.Koszeghy, G.Ballagy-Pardany, G.Pogatsa
Biomed.Biochim.Acta, 1988, 47, 9, 849-854

Implicarea prostaglandinelor în procesele patologice este actualmente mult studiată. Lucrarea pe care o prezentăm oferă o serie se constatări privind rolul prostaglandinelor în dereglările vasculare datorate diabetului. Așa-numita "reactivitate vasculară alterată", specifică neuropatiei diabetice, cu manifestările cardiovasculare însoțite de macro- și microangiopati, nu este deloc neglijabilă, ea agravînd prognosticul acestei maladii.

Tendința de constricție a vasculaturii, mai ales pentru grupul arterial coronar, crescută la diabetici, sugerează rolul prostaglandinelor în acest proces, ceea ce este demonstrat prin rezultatele comunicate în lucrare.

Comparativ cu un lot egal de animale metabolic sănătoase, la șase cîini diabetizați cu aloxan (500 nmol/kg) s-au administrat în doze de 3, 6, 12, 24, 28 nmmol/kg prostaglandine ($PGF_{2\alpha}$). S-a demonstrat că *in vivo* are loc, dependent de doză, descreșterea conductibilității patului arterial coronar.

Influența prostaciclinei sintetizate de către endoteliul vascular asupra tonusului mușchiului neted al arterelor coronare, în special în condiții de hipoxie și ischemie, este de luat în considerație. O modificare a sintezei de prostaglandine în arterele coronare diabetice contribuie la tendința crescută a acestora la vasoconstricție.

Este știut că, în diabet, răspunsul vasculaturii la anoxie, hipercapnie (bioxid de carbon peste 3-4% în sîngele circulant), la stimuli neurotransmiși și adrenergici, este considerabil modificat. Aceste reacții patologice se presupune a fi consecințe ale unei dezordini în metabolismul hidrocarbonat, ce poate fi normalizată prin tratament insulinic.

Pe de o parte, prin studii *in vitro* s-a constatat că arterele coronare diabetice sînt mai sensibile la efectul contractil al $PGF_{2\alpha}$ decît arterele sănătoase. Pe de altă parte, se presupune că $PGF_{2\alpha}$ crește sinteza de prostaciclină (PGI_2), iar indometacinul poate crește răspunsul contractil la $PGF_{2\alpha}$ și PGE_2 al arterei coronare prin reducerea eliberării de prostaciclină (PGI_2) endogenă.

În contrast cu cele observate *in vitro*, *in vivo* s-a constatat o complexitate funcțională a unor multipli modulatori care mențin circulația coronară.

De asemenea, este cunoscut că producția de PGI_2 în arterele mari este mai mică, în timp ce vasele minuscule în diabet sintetizează cantități mai mari din acest agent vasodilatator.

Pretratamentul cu indometacin la diabetici potențează descreșterea conductibilității coronare produse de $PGF_{2\alpha}$.

Toate aceste date relevă că în diabet are loc fie o descreștere a capacității endoteliale vasculare de a sintetiza PGI_2, fie un dezechilibru al prostaglandinelor vasoactive, fie o descreștere a capacității circulației coronariene de a contracara lipsa sintezei de PGI_2 vasodilatatoare. Această alterare poate explica înalta frecvență a complicațiilor ischemice la diabetici.

Silvia Chereches

Activitatea antimicrobiană a unor noi compuși cu potență și acțiune beta-adrenolitică

R.Cizmarikova, O.Greksakova, D.Mlynarcik
Farm.Ozbor., 1989, 5, 217

În lucrare sînt redate rezultatele unui studiu complex referitor la activitatea antimicrobiană a unor derivații ai 4-(3-alchilamino-2-hidroxo-propoxi)-(alcoximetil)-acetofenonei, medicamente cu posibilă activitate beta-adrenolitică.

La compusul de bază avînd s-au înlocuit R^1 și R^2, obținîndu-se 17 compuși, derivînd de la p.hidroxiacetofenona.

Într-un tabel, pentru toți compușii, este redată relația între structură, activitate antimicrobiană (MIC/ug ml^{-1}) și anumite proprietăți fizico-chimice (coeficientul de distribuție, tensiunea superficială).

Valoarea concentrației minime inhibitorii (MIC) pentru Staphylococcus aureus, Escherichia coli și Candida albicans depinde de caracterul și substituția la lanțul alcoximetil și de raportul atomului de azot din poziția de bază și este în relație cu valoarea coeficientului de partiție și a tensiunii superficiale.

Compușii cu valori scăzute ale coeficientului de partiție (distribuție) și activitate antimicrobiană redusă rămîn să fie apreciați pentru activitatea lor beta-adrenolitică, respectiv antiaritmică.

Silvia Chereches

Controlul individual al acidului acetil salicilic (ASA) în tratamentul pe termen lung al pacienților cu arterioscleroză

F.Misselwitz, C.Norden, H.Heine
Biomed. Biochim. Acta, 1988, 47, 10/11, 303-306

Aspirina este medicamentul antiagregant cu largă utilizare. Ea previne formarea metaboliților acidului arahidonic, atît în plachete, cît și în celulele pereților vasculari.

S-au luat în studiu 41 de pacienți cu boli arteriale periferice și boală coronară la care, înainte de tratamentul cu aspirină, s-au găsit valori crescute de malondialdehidă (150-200%).

Studiul a avut ca scop să demonstreze eficacitatea aspirinei în doze controlate individual, folosind o simplă metodă de măsurare a efectului biologic al aspirinei, metodă bazată pe determinarea ratei de dezagregare plachetară. Rata dezagregării plachetelor coagulate prin ADP este în legătură cu inhibiția producției de malondialdehidă în trombocite.

Doze de aspirină extrem de diferite (100-250 mg/zi, 500 mg/zi sau 750-1.500 mg/zi) au fost necesare pentru a normaliza nivelele inițial crescute de malondialdehidă. Normalizarea nivelului de malondialdehidă în relație cu rata de dezagregare plachetară a devenit 50%, comparativ cu 0-13% fără tratament cu acid acetilsalicilic.

Pe baza rezultatelor obținute, autorii susțin ideea că administrarea individual controlată a aspirinei este calea optimă de rezolvare a "dilemei aspirinei". Metoda elaborată, simplă și reproductibilă, poate indica efectul biologic al aspirinei.

Silvia Chereches

RECENZIE

PRACTICA MEDICINALIS

Thomae de Wratislavia
Ossolineum, Polonia, 1989, XXXIV + 515 p. + 14 reprod.

Ultima dintre cele 26 de lucrări întreprinse pînă în 1989 de Centrul de Studii copernicane din Institutul pentru Istoria Științei, Educației și Tehnologiei, organ al Academiei de Științe din țara vecină, este acest tratat în limba latină, care reliefează pe medicul Thoma de Wratislavia (1297-c.1378), un savant al timpului său. Este o ediție critică a d-lui Theodor James Antry.

Medicul Thoma este necunoscut la noi, cauza fiind apariția scrierilor sale cu o jumătate de secol înainte de inventarea tiparului. Arhivele din jumătatea de nord a Europei sînt bogate în manuscrise ale lui Thoma de W., de unde au fost și extrase textele publicate.

Thoma de W., episcop de Sarepta, a fost un medic strălucit al vremii sale, manuscrisele copiindu-se și circulînd încă două secole după moartea sa. A studiat medicina, probabil, la Montpellier și a practicat în mai multe localități pînă la stabilirea sa la Wroclaw (Breslau) în Silezia, în anul 1336, adică la 39 de ani. Aici și în regiune, și-a desfășurat activitatea sa de medic și prelat. Devenit episcop în 1352, a început opera sa în 1360, după o îndelungată experiență. Toate lucrările sale sînt științifice și au

o bibliografie bogată, începînd cu Corpus Hipocraticus pînă la medicii savanți ai vremii sale.

Pentru istoria medicinii și farmaciei, tratatul publicat recent este foarte important pentru cunoașterea stadiului medicinii practicate în secolul al XIV-lea. Pentru români, importanța este și mai mare pentru că ne aflăm în epoca de început în care abia se stabiliseră legături între Moldova, Transilvania și sudul Poloniei.

Pentru farmaciști, tratatul este de asemenea important, pentru studiul medicamentelor din epocă și eventual al influențelor asupra primelor manuscrise de medicină populară din părțile nordice ale țării.

Dr.farmacist **C.Iugulescu**

Indice de nume pe anul 1991

Aldea Victoria
Alexandrescu Georgeta
Andrei Cristina
Andruh M.
Bădău Elena
Boroș D.
Brezeanu Maria
Chereches Silvia
Chiriță Al.
Chiriță Ileana
Cioti Angela
Codrin Bucur
Cristea Aurelia
Cucu Viorica
Dănilă Gh.
Dumitriu Maria Agnes
Feraru I.
Georgescu C.
Limban Carmen
Lupuleasa D.
Mihele Denisa
Missir Al.
Mitrea Niculina
Neagoe S.
Nechifor M.
Negoi Maria
Oțeleanu D.
Roșca M.
Rusu Georgeta
Silvestru Liliana
Șaramet Ioana
Trifu Gabriela
Ungureanu Margareta
Zuchi Gh.

EDITURA CERMA

vă oferă următoarele cărți și reviste publicate sau în curs de publicare:

1. I.Coca - "Cabinetul dentar privat" . . . . . 67 lei - 54 pag.
2. I.Maftei - Teste de chirurgie BMF . . . . . 58 lei - 40 pag.
3. C.Burlibașa, I.Maftei - Extracția dentară . . . . . 175 lei - 92 pag.
4. Horia Dumitriu - Mobilitatea dentară și tratamentul ei . . . 148 lei
5. * * * Memoriile lui Carol I, vol.I . . . . . 199 lei
6. * * * Medicina Internă Nr. 1-4 / 1991 . . . . . 500 lei
7. * * * Neurologia Nr. 1-4 / 1991 . . . . . 500 lei

Abonamente pentru 1992

8. Magazin Stomatologic / 4 numere . . . . . 1200 lei
9. Revista de Economie și Administrație Sanitară / 4 numere 980 lei
10. Obstetrica și Ginecologia / 4 numere . . . . . 2000 lei
11. Medicina Internă / 4 numere. . . . . 1200 lei
12. Neurologia / 4 numere . . . . . 1200 lei
13. Pediatria / 4 numere . . . . . 1200 lei
14. Bacteriologie / 4numere . . . . . 1600 lei

Pentru fiecare exemplar se adaugă cîte 15 lei taxe poștale.

BON DE COMANDĂ

expediat pe adresa: dr. Ion Maftei, P.O.Box 62-19, București, România.

Vă rog să-mi expediați:

1.	exemplare	x 67 lei	=	lei . . . . .
2.	exemplare	x 58 lei	=	lei . . . . .
3.	exemplare	x 175 lei	=	lei . . . . .
4.	exemplare	x 148 lei	=	lei . . . . .
5.	exemplare	x 199 lei	=	lei . . . . .
6.	seturi / 1991	x 500 lei	=	lei . . . . .
7.	seturi / 1991	x 500 lei	=	lei . . . . .

Vă rog să mă abonați pentru 1992 la revistele:

8.	abonamente	x 1200 lei	=	lei . . . . .
9.	abonamente	x 980 lei	=	lei . . . . .
10	abonamente	x 2000 lei	=	lei . . . . .
11.	abonamente	x 1200 lei	=	lei . . . . .
12.	abonamente	x 1200 lei	=	lei . . . . .
13.	abonamente	x 1200 lei	=	lei . . . . .
14.	abonamente	x 1600 lei	=	lei . . . . .

Taxe poștale = Nr.exemplare x 15 lei = ... lei

TOTAL GENERAL = ... lei

Contravaloarea a fost depusă în contul Nr.4072508159 BCR Filiala sector 2, București, cu documentul de plată nr..... din .....

Disponibil atît în forme farmaceutice orale, cît și intravenoase
Largă distribuție în țesuturi și umori
Rată ridicată a răspunsului clinic:
- ☞ candidoze vaginale
- ☞ candidoze orofaringiene
- ☞ candidoze sistemice
- ☞ meningite criptococozice

Adecvat în special cazurilor de imunodeficență
Incidență scăzută a reacțiilor adverse
Administrare o singură dată pe zi
Acum o terapie antifungică eficientă cu o nouă limită de inocuitate
*Marcă înregistrată de Pfizer Inc., New York

(FLUCONAZOLE)

PFIZER CORPORATION
EASTERN EUROPE DIVISION
REPREZENTANȚA PENTRU
ROMÂNIA
HOTEL CENTRAL, CAM.105,
STR.BREZOIANU 13,
BUCUREȘTI

Pfizer

DIFLUCAN*

SUMAR INFORMATIV ASUPRA PRESCRIERII

INDICAȚII ȘI DOZAJ

Candidoze sistemice: 400mg în prima zi, urmate de 200-400mg o dată pe zi.

Criptococoze, incluzînd meningitele: 400mg în prima zi, urmate de 200-400mg o dată pe zi.

Prevenirea revenirii meningitelor criptococozice în SIDA: minimum 100mg/zi.

Candidoze orofaringiene: 50-100mg/zi timp de 7-14 zile sau mai mult în cazuri de imunodefiență.

Candidoze vaginale: 150mg/zi în doză unică orală.

Alte infecții candidozice ale mucoaselor: 50-100mg o dată pe zi, timp de 14-30 zile.

Bătrîni: a se vedea cele de mai sus, cu excepția cazurilor de disfuncție renală. În acest scop, a se consulta informația completă din prospectul produsului.

Copii sub 16 ani: utilizarea nu este recomandată, în afara situațiilor considerate imperative de către specialist. Pentru copiii peste 1 an, a se consulta informația completă asupra administrării, prezentată în prospectul produsului.

Disfuncție renală: este necesară reducerea dozelor. A se consulta informația completă din prospect.

ADMINISTRARE:

DIFLUCAN poate fi administrat atît pe cale orală, cît și intravenoasă. Dozajul pentru ambele căi este echivalent.

CONTRAINDICAȚII:

Sensibilitate cunoscută la fluconazol sau la triazoli înruditi.

AVERTISMENT:

În cazurile în care se observă o creștere a nivelului enzimelor hepatice, trebuie stabilit raportul risc/beneficiu al tratamentului cu DIFLUCAN.

PRECAUȚII:

Datorită datelor disponibile limitate, utilizarea în sarcină nu este recomandată, în afara situațiilor considerate imperative de specialist.
În cursul alăptării nu se recomandă.

INTERACȚII MEDICAMENTOASE:

În terapia concomitentă cu anticoagulante, fenitoină sau sulfoniluree. La administrarea concomitentă de rifampicină este necesară creșterea dozei uzuale de DIFLUCAN.

EFECTE SECUNDARE:

Cele mai comune sînt cele ale traiectului gastrointestinal: greață, disconfort abdominal, diaree și flatulență. S-au raportat și cazuri de urticarie. La pacienții cu maladii metabolice, s-au observat modificări ale testelor funcției renale și hematologice, precum și modificări hepatice în cursul tratamentului cu DIFLUCAN sau agenți înruditi. Semnificația clinică și relația între tratament și aceste efecte sînt însă nesigure.

A se consulta informația completă prezentată în prospectul produsului DIFLUCAN
înaintea prescrierii acestuia.

Cefobid* im/iv (CEFOPERAZONUM)

SUMAR INFORMATIV ASUPRA PRESCRIERII

➡EFICIENȚĂ CLINICĂ EXCELENTĂ
Nivel înalt de siguranță pentru succesul clinic

➡CONCENTRAȚII TERAPEUTICE TISULARE
Nivele terapeutice la locul infecției

➡NIVELE SERICE ÎNALTE ȘI TIMP DE ÎNJUMĂTĂȚIRE EXTINS
Concentrații bactericide serice stabile pînă la 12 ore pentru cele mai multe microorganisme

➡SPRECTRU ANTIBACTERIAN "IN VITRO" LĂRGIT
Inclusiv microorganismele dificil de tratat, precum Pseudomonas sp., Proteus sp. indol pozitive, Enterococcus.

➡DOUĂ CĂI DE EXCREȚIE
Nici o ajustare a dozajului uzual în disfuncția renală sau hepatică.
Profilul excreției normale: 1/3 în urină - 2/3 în bilă.
În disfuncția renală: crește excreția biliară.
În disfuncția biliară: crește excreția renală.

➡EXCELENTĂ INOCUITATE ȘI TOLERANȚĂ
Puține complicații.
Nevoie redusă de modificare a terapiei.

PREZENTARE: Flacoane injectabile a 0,5g, 1g și 2g.

INDICAȚII: CEFOBID este indicat în tratamentul diferitelor infecții cauzate de microorganisme sensibile la cefoperazonă.

CONTRAINDICAȚII: Hipersensibilitate cunoscută la cefalosporine. Posibilitatea sensibilității încrucișate trebuie luată în considerare la pacienții sensibili la penicilină.

PRECAUȚII: CEFOBID este excretat masiv prin bilă. Este necesară reducerea dozei în obstrucții biliare severe, în boli hepatice grave sau la coexistența unei disfuncții renale. În foarte rare cazuri, CEFOBID poate produce tulburări ale coagulării sîngelui. Pacienții cu o stare nutrițională precară reprezintă cazuri de risc. Timpul de protrombină trebuie să fie monitorizat în astfel de situații și vitamina K urmează să fie administrată. O reacție de tip "antabuse" poate avea loc la ingerarea de alcool în timpul tratamentului sau la cîteva zile după administrarea de CEFOBID. Întrucît nu au fost efectuate studii extinse asupra femeii gravide, a copiilor prematuri și a nou-născuților, la tratarea acestor cazuri trebuie evaluate, înainte de instituirea terapiei, beneficiile potențiale și riscurile posibile.

EFECTE SECUNDARE: Reacții de hipersensibilizare dermică, eozinofilie, neutropenie trecătoare, creșteri trecătoare ale SGOT, SGPT, fosfatazei alcaline, scaune moi sau diaree. Durere trecătoare după administrarea im. sau reacție inflamatorie locală după administrarea iv. prea rapidă prin perfuzare.

Pentru informații complete, în mod special asupra modului de acțiune, dozajului și administrării, a se consulta prospectul științific al produsului.

Pfizer

EFICIENȚĂ ȘI SIMPLITATE PRIN FOLOSIREA UNEI CEFALOSPORINE DE GENERAȚIA A TREIA

PFIZER CORPORATION EASTERN EUROPE DIVISION
REPREZENTANȚA PENTRU ROMÂNIA
HOTEL CENTRAL, CAM.105, STR.BREZOIANU 13, BUCUREȘTI
TEL., FAX: 12.23.85.

SOCIETATEA DE ȘTIINȚE MEDICALE
500 lei